



Analyse de 83 cas de réactions psoriasiformes sous anti-TNFalpha : étude rétrospective et proposition d'un score de sévérité photographique

Anne-Sophie Darrigade

► To cite this version:

Anne-Sophie Darrigade. Analyse de 83 cas de réactions psoriasiformes sous anti-TNFalpha : étude rétrospective et proposition d'un score de sévérité photographique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01275601

HAL Id: dumas-01275601

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01275601>

Submitted on 17 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR des sciences médicales
Année 2015- Thèse n°

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Dermatologie et Vénéréologie

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux
Le 21 octobre 2015

Par

Anne-Sophie DARRIGADE

Née le 20 janvier 1986 à Libreville (GABON)

**ANALYSE DE 83 CAS DE REACTIONS PSORIASIFORMES
SOUS ANTI-TNFalpha**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL

Rapporteur :

Monsieur le Professeur Frédéric BERARD

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Alain TAIEB	Président
Madame le Professeur Marie BEYLOT-BARRY	Juge
Monsieur le Professeur Frank ZERBIB	Juge
Monsieur le Professeur Christophe RICHER	Juge
Monsieur le Professeur Khaled EZZEDINE	Juge
Madame le Docteur Brigitte MILPIED	Juge
Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL	Juge

*Je ne connais qu'un seul devoir,
Et c'est celui d'aimer.*

Albert Camus

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Alain TAIEB

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Services de Dermatologie Adulte et Pédiatrique

Centre National de Références des Maladies Rares de la Peau

Hôpital Saint-André, Bordeaux

Responsable du groupe dermatologie à l'Unité 1035 de l'INSERM

Je suis honorée que vous présidiez mon jury de thèse,
Je vous remercie pour votre enseignement, votre analyse scientifique en
Dermatologie, mais aussi pour m'avoir fait confiance et accueillie dans votre
laboratoire de recherche.

Veillez croire en l'expression de mon plus grand respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Dermatologie Adulte et Pédiatrique
Hôpital Saint-André, Bordeaux
Responsable de l'équipe Immunodermatologie (ATIP-AVENIR)

Merci de m'avoir fait confiance au cours de mon internat en Dermatologie, de m'avoir proposé ce travail de thèse, de m'avoir initiée à la recherche scientifique et de m'accompagner dans mon apprentissage.

Ton investissement, ta réussite et ton intelligence sont des modèles pour moi.
Merci pour ta disponibilité, ton aide, ton soutien, tes suggestions et multiples relectures.

Trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A mes juges,

Madame le Professeur Marie BEYLOT-BARRY

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie Adulte et Pédiatrique

Hôpital Saint-André, Bordeaux

Je vous remercie de m'avoir fait partager votre passion pour la Dermatologie et
pour m'avoir enseigné votre rigueur dans le travail.

Veuillez croire en l'expression de ma plus haute considération.

Monsieur le Professeur Khaled EZZEDINE
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Henri Mondor, Créteil

Je te suis reconnaissante pour ton aide et tes idées pertinentes dans ce travail.

Merci d'avoir répondu à mes demandes, merci pour ta patience et tes encouragements.

Trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Brigitte MILPIED
Praticien Hospitalier
Service de Dermatologie Adulte et Pédiatrique
Hôpital Saint-André, Bordeaux

Un grand merci pour ta bonne humeur et ta passion. C'est un plaisir d'apprendre
à tes côtés et de bénéficier de ton expérience clinique.
Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Frank ZERBIB
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Gastro-entérologie
Hôpital Saint-André, Bordeaux

Et

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Rhumatologie
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.
Veuillez trouver ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond
respect.

A mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Frédéric BERARD
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service d'Allergologie et Immunologie clinique
Hôpital Lyon Sud, Lyon

Je suis honorée que vous ayez relu mon travail.
Ce fut un immense plaisir d'être dans votre service durant un semestre.
Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Sans oublier,

Madame le Professeur Marie-Sylvie DOUTRE

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie Adulte et Pédiatrique

Hôpital Saint-André, Bordeaux

Merci de m'avoir initié à la Dermatologie, votre expérience me laisse admirative et me donne envie d'apprendre toujours et encore. Veuillez croire en mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre COUPPIE

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital André Rosemon, Cayenne

Je vous remercie pour votre enseignement lors de ce plaisant interlude guyanais. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur François LIFFERMAN

Praticien hospitalier

Service de Médecine Interne

Hôpital de la côte d'argent, Dax

Un immense merci pour ces moments partagés. Apprendre à tes côtés fut très enrichissant pour moi pour ma pratique médicale et ma culture tauromachique. Trouve ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service d'Allergologie et Immunologie clinique
Responsable de l'équipe Immunologie de l'allergie cutanée et vaccination
Hôpital Lyon Sud, Lyon

Je vous remercie pour votre pertinence et votre sens de l'analyse.
Veuillez trouver ici ma sincère gratitude.

Madame le Professeur Béatrice VERGIER
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Dermato-pathologie
Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux
Et

Monsieur le Docteur Jean-François GOUSSOT
Praticien Hospitalier
Service de Dermato-pathologie
Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe pendant un semestre, ce fut un plaisir et un enrichissement de travailler avec vous.

Monsieur le Professeur Franck BORALEVI
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Et

Madame le Docteur Christine LABREZE
Praticien Hospitalier
Service de Dermatologie pédiatrique
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Ce fut une chance de travailler un semestre avec vous, merci pour votre enseignement.

Madame le Docteur Katia BONIFACE
Maître de conférence universitaire en Innovation Thérapeutique
Co-responsable de l'équipe d'Immunodermatologie (ATIP-AVENIR)
Et
Monsieur le Docteur Jérôme RAMBERT
Equipe AquiDerm

Merci pour votre bonne humeur, votre patience et votre enseignement. Cette année à vos côtés fut une belle expérience pour moi, je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre monde de chercheurs.

REMERCIEMENTS

A mes parents,

Vous avez toujours cru en moi, quelque soient mes choix.

Maman, tu m'as appris la patience et l'humilité,

Papa, tu m'as inculqué le perfectionnisme et le dépassement de soi

A mon grand frère,

Tu as toujours été mon modèle, tu restes un exemple de réussite pour moi

A mes grands parents,

Vous n'aurez pas eu le temps de voir le final mais vous êtes toujours avec moi.

Papi et Mamie, pour m'avoir appris le sens du travail et du respect de l'autre.

Bon Papa, pour l'amour de ton pays et ta culture.

Bonne Maman, j'ai retenu de toi ton courage, tu es un modèle d'accomplissement en tant que femme pour moi.

A ma famille,

Je n'ai pas toujours été présente pour les réunions de famille mais je vous porte dans mon cœur.

A Maxime,

Tu partages ma vie au quotidien et me combles d'amour.

REMERCIEMENTS

A mes amis non médecins, vous avez toujours été présents.

Camille et Margot,

vous mettez des paillettes dans mon quotidien.

Camille, merci pour ton soutien sans faille, Margot merci pour tes folles péripéties. Vous êtes encore là, depuis la terminale, pour un verre, une session surf ou un coup de fil.

Aude et Julien,

c'était un plaisir de vous retrouver à Paris lors des congrès, séminaires ou autres oraux. Je suis encore plus ravie de vous savoir à Bordeaux maintenant.

A mes amis d'hypokhâgne,

Coraline, Amandine, Mathilde et Timur : HK BL forever. Vous êtes animés d'autres passions que la mienne mais on se comprend toujours. Merci d'être là pour un échange, une soirée ou des retrouvailles.

A Lia, mon rayon de soleil, à très vite pour ta thèse !

A Claire et Roni,

quand vous voulez pour partager un kotu ou un homard sur une plage les pieds dans l'eau.

A mes voisins du 19 rue du Tondu,

Solenn, Stouf et Bertrand sans oublier Saphir et Malo, pour votre soutien, vos rires et anecdotes, avant les ECN et encore aujourd'hui.

A mes coloc et amis guyanais, Camille, Pauline, Marion, Nico, Souf, Idriss.

A mes amis médecins, on a tellement partagés.

A Célestine, ma confidente, mon épaulé, mon amie globe-trotteuse, je suis heureuse de t'avoir.

A mes sous-khôleurs,

Hubert, tu es toujours présent pour les moments importants de ma vie et réciproquement.

Un immense merci d'avoir fait rentrer Magalie dans ma vie.

Olivier, pour ta bonne humeur et tes nombreuses passions : Olé

Alix, la coloc et bien plus encore...

A Cathy, pour ton énergie, les soirées mais surtout les ferias sont toujours des bons moments.

A Marie, ta sympathie et l'amour de ton pays.

A Marine, ta douceur et ton écoute.

Mais aussi à *Manon, Pasca, Gaëlle, Sophie, Bigorn, Romo, Stan, Antoine, Jean*.

A Nathalie, pour ta joie de vivre et ton dynamisme.

REMERCIEMENTS

A mes cointernes,

Ceux qui m'ont guidé lors de mes débuts, et sont encore mes modèles, Lucile, Emeline et Antoine.

A Anne-So Dudu, pour cette première année d'internat, qu'on a traversé en se serrant les coudes.

A Jenna, pour ses bons souvenirs en Guyane, en espérant faire d'autre carbet ensemble.

A Marie DC, pour ton sourire et ta grâce.

A Anne-Laure, pour tous les bons moments entre 2 sarcoptes.

Mais aussi à Marie, Léa, Emilie, Caro, Nina et toutes les filles, c'est toujours un plaisir de se retrouver. A Laura et Thomas, pour ce soutien lyonnais.

A mes chefs de cliniques,

Lien, Hélène, Marie-Laure, Florence, pour vos enseignements et l'envie que vous avez suscité chez moi.

A toutes les équipes médicales et paramédicales,

de Dermatologie de Saint-André, Haut-Lévêque et Pellegrin, avec vous j'ai appris mon métier de médecin et découvert la Dermatologie.

de Médecine Interne de Dax, ce fut un plaisir de retrouver mes racines, ces 6 mois furent intense et ressourçant.

de Dermatologie de Cayenne, une expérience très enrichissante, je ne l'oublierai jamais.

d'Anatomopathologie de Haut Lévêque, votre accueil et votre sympathie étaient très appréciable.

d'Allergologie de Lyon, un cadre de travail exceptionnel pour terminer mon cursus d'interne.

Au laboratoire INSERM Unité 1035,

votre passion pour la recherche était passionnante. Une belle aventure dans mon parcours de médecin.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	19
I. Les anti-TNFα	20
a. Le TNF α	20
b. Les anti-TNF α : <i>présentation, mécanismes d'action</i>	21
c. Le bilan pré-thérapeutique.....	24
d. Les indications thérapeutiques	24
1. En Gastro-entérologie.....	25
2. En Rhumatologie.....	25
3. En Dermatologie.....	26
4. Autres	26
II. Les effets secondaires cutanés inflammatoires des anti-TNFα ...	26
a. Les réactions psoriasiformes	27
1. Description clinique	29
a. Les atteintes palmoplantaires : pustulose et kératodermie	29
b. L'atteinte des plis	30
c. L'atteinte du cuir chevelu.....	30
d. Les plaques psoriasiformes	31
2. Physiopathologie	32
a. Balance TNF α /IFN α	32
b. Predisposition génétique.....	32
c. Mécanisme auto-immun	33
d. Etiologie infectieuse	33
b. Autres réactions cutanées sous anti-TNF α	33
1. Les vascularites	33
2. Le lupus induit.....	34
3. Les dermatoses lichénoïdes	35
4. Les dermatoses granulomateuses	35
5. La pelade	35
III. Prise en charge thérapeutique des réactions psoriasiformes	36
a. Les soins locaux	36
b. Les traitements systémiques.....	37
c. Switch ou arrêt de l'anti-TNF α	38

ETUDE	39
Article.....	40
 DISCUSSION-CONCLUSION	 58
I. L’originalité	59
II. Les limites	59
III. Conclusion	60
 BIBLIOGRAPHIE	 61
 ANNEXE	 67

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : adalimumab
ADNdb : acide désoxyribonucléique double brin
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
Arg : arginine
AZA : azathioprine
CD20 : cluster de différenciation 20
CDp : cellules dendritiques plasmacytoïdes
CHU : centre hospitalier universitaire
CMV : cytomégalovirus
CRH : cortisol releasing hormone
CRP : protéine C réactive
CXCR3 : CXC chemokine receptor 3
DIG : dermatite interstitielle granulomateuse
Fc IgG : fragment constant de l'IgG
Foxp3 : forkhead box p3
GGT : gamma-glutamyl-transférase
Gln : glutamine
HAS : Haute Autorité de Santé
HES : hémalun éosine safran
HDL : high density lipoprotein
IFN : interféron
IFX : infliximab
IgG : immunoglobuline G
IL-1 : interleukine-1
IL-6 : interleukine-6
IL-15 : interleukine-15
IL-20 : interleukine-20
LT : lymphocytes T
6-MP : 6-mercaptopurine
NF- κ B : nuclear factor-kappa B
NFS : numération formule sanguine
RCH : rectocolite hémorragique
S0 : semaine 0
SAPHO : synovite acné pustulose palmoplantaire hyperostose et ostéite
TGF β : tumor growth factor bêta
Th1 : T helper 1
TNF : Tumor Necrosis Factor
TNFR : récepteur du TNF
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VHA : virus de l'hépatite A
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VZV : virus varicelle zona

INTRODUCTION

I. Les anti-TNF α

a. Le TNF α

Le TNF α (Tumor necrosis factor alpha) est une molécule inflammatoire, isolée en 1975 par Carswell *et al.*, entraînant la nécrose du sarcome Meth A (1) et autres tumeurs transplantées (2). Le TNF α est une cytokine, impliquée dans la phase inflammatoire aiguë. Il s'agit d'une glycoprotéine de 185 acides aminés, obtenue par clivage d'un précurseur de 212 acides aminés présent à la surface des macrophages ou des fibroblastes. Génétiquement, le TNF provient d'un gène présent sur le chromosome 6p21 chez les humains. Au niveau moléculaire, le TNF α est composé de 2 feuillets bêta anti-parallèles, eux-mêmes constitués de 8 brins anti-parallèles liés par des ponts disulfures. Il existe 2 formes de TNF α : une soluble et une liée à la membrane (Figure 2). Ces 2 formes sont actives mais leur affinité pour les récepteurs diffère. Il existe des récepteurs membranaires au TNF α mais aussi des récepteurs solubles. Les récepteurs du TNF α (TNFR) sont de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75) (Figure 2). On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF. Le TNF α est produit par diverses cellules : les leucocytes, les cellules endothéliales et tissulaires. Sa libération est stimulée par d'autres cytokines comme l'IL-1 ou l'endotoxine bactérienne. La fixation du TNF α sur ses récepteurs membranaires entraîne l'activation de la voie NF- κ B, l'apoptose et la nécrose programmée de la cellule. Les récepteurs membranaires du TNF α sont à la surface des cellules tissulaires, endothéliales et immunitaires. Le TNF α agit sur plusieurs organes, en coopération avec d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6.

Il stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire, en libérant l'hormone régulatrice du cortisol (CRH), en supprimant l'appétence entraînant un amaigrissement et en provoquant de la fièvre. Au niveau hépatique le TNF α entraîne la production de CRP. Au niveau de tous les tissus, le TNF α recrute les polynucléaires neutrophiles, permet leur adhésion à l'endothélium et donc stimule leur diapédèse (Figure 1).

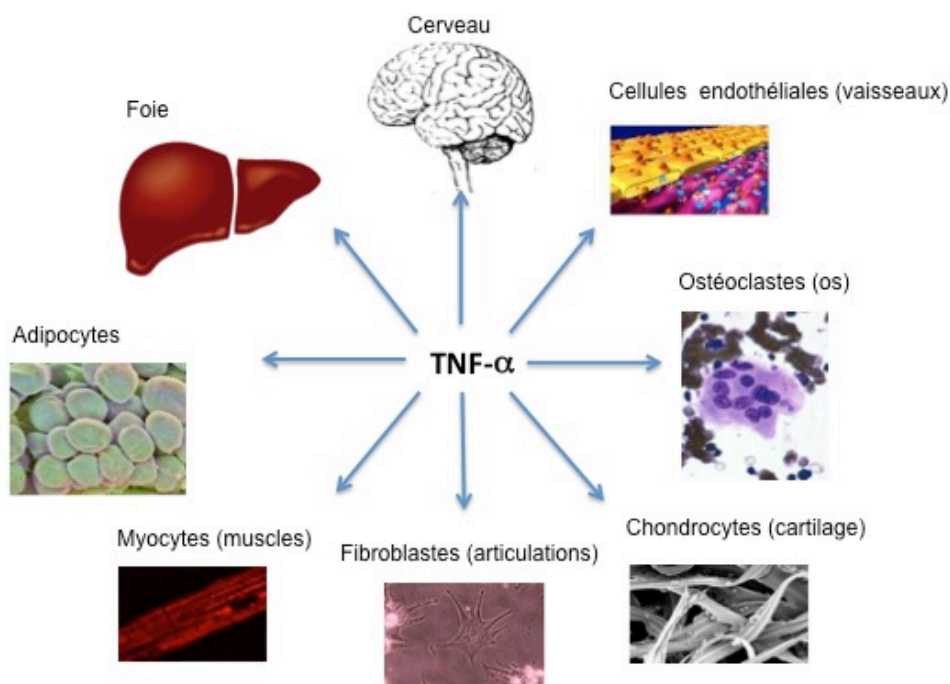


Figure 1 : Les effets du $\text{TNF}\alpha$. Miossec. Revue du rhumatisme. 2004

Il active les macrophages, augmentant leur capacité de phagocytose. Il stimule la production cellulaire de l'IL-1 et autre protéine pro-inflammatoire. Le $\text{TNF}\alpha$ est un acteur clé de la réponse immunitaire innée, mais en cas de production excessive il peut être délétère pour l'organisme comme dans la coagulation intra-vasculaire disséminée, aboutissant au décès de l'individu. Le $\text{TNF}\alpha$ est impliqué dans la physiopathologie des maladies inflammatoires comme par exemple, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde. Il entraîne notamment l'activation de cascade inflammatoire et le recrutement de cellules immunitaires aboutissant à des dommages tissulaires.

b. Les anti- $\text{TNF}\alpha$: *présentation, mécanismes d'action*

Au début des années 1990, les inhibiteurs du $\text{TNF}\alpha$ sont arrivés pour traiter les pathologies inflammatoires digestives, rhumatologiques ou dermatologiques.

L'Infliximab (3)(4)(5), l'Adalimumab (3)(5)(6), le Golimumab (7)(5)(8) et le Certolizumab (5)(9) sont des anticorps monoclonaux qui agissent sur le $\text{TNF}\alpha$ soluble et membranaire alors que l'Etanercept est une protéine de fusion qui entre en compétition avec le récepteur soluble du $\text{TNF}\alpha$ p75 (3)(5)(10) (Figure 3 et Tableau 1).

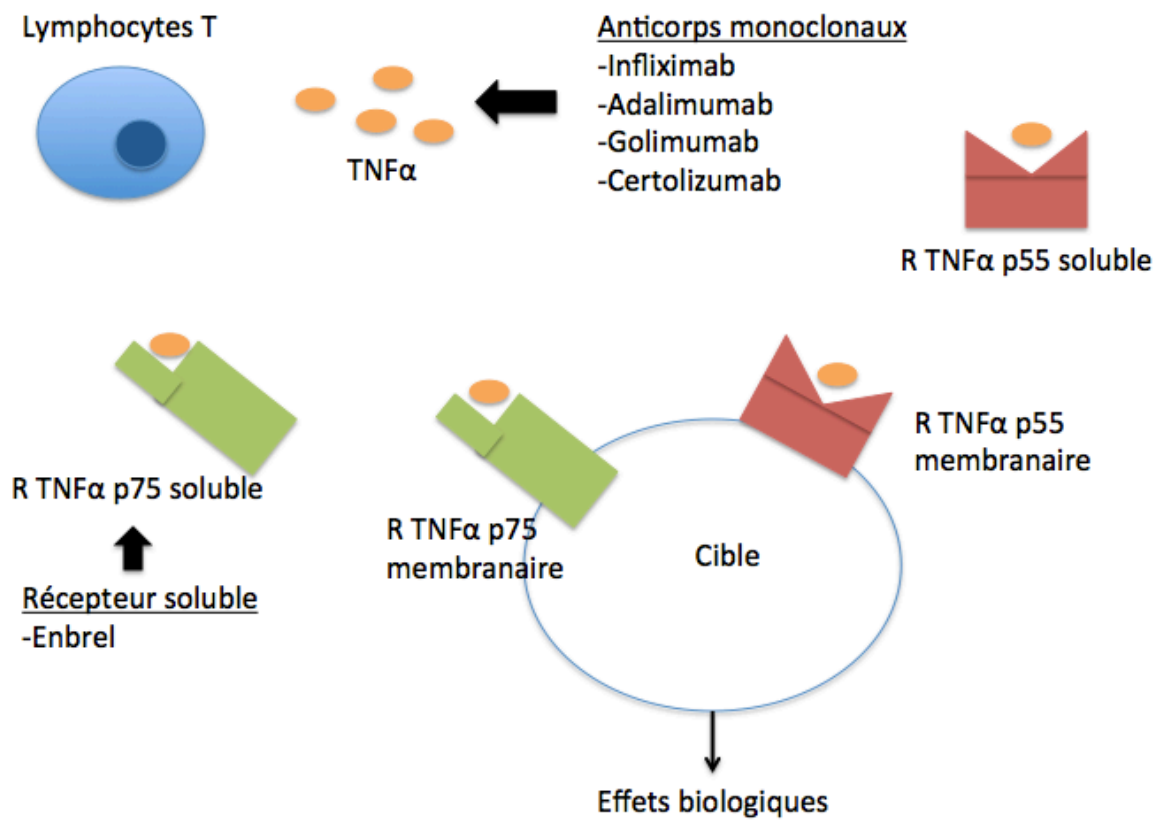


Figure 2 : Mécanismes d'action des anti-TNF α , adapté de Miossec.

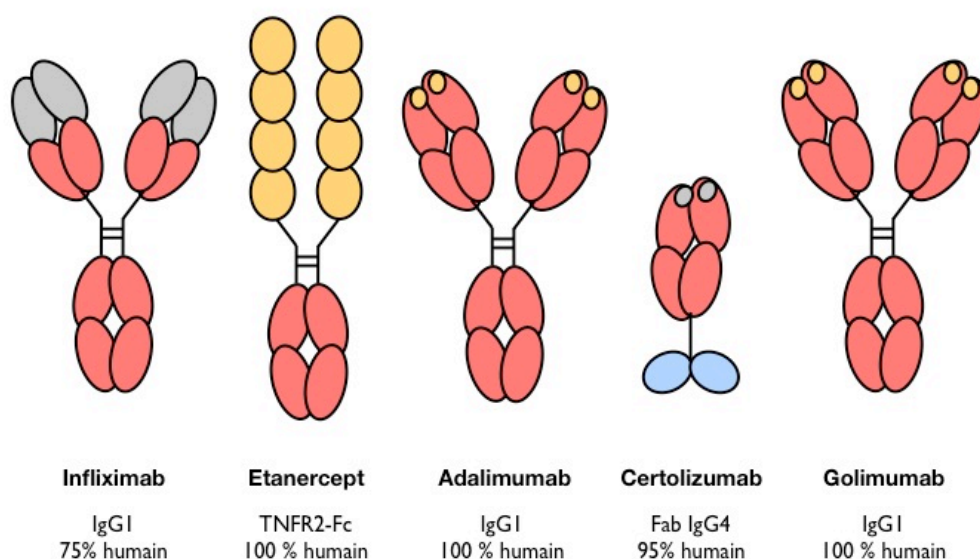


Figure 3 : Présentation des anti-TNF α . Schéma du Pr Schaeveerbeke

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Etanercept
Type de protéine	IgG1 75% humain	IgG1 100% humain	IgG1 100% humain	Fab IgG4 95% humain	Fc de l'IgG1 humaine et domaine de liaison extracellulaire TNFR2/p75 100% humain
Production	Hybridome de souris	Cellules isolées d'origine humaine	Cellules humaines	Escherichia coli	Cellules ovariennes de hamster chinois
Mécanismes action	Liaison aux TNF α soluble et membranaire	Liaison aux TNF α soluble et membranaire	Liaison aux TNF α soluble et membranaire	Liaison aux TNF α soluble et membranaire	Affinité pour le TNF α plus importante que le récepteur RTNFP75
Modalités administration	Intraveineuse, au moins 2h	Sous cutanée, injection lente, sortie 1h du réfrigérateur, cuisse ou abdomen par IDE ou patient	Sous cutanée, injection lente, sortie 1h du réfrigérateur, cuisse ou abdomen par IDE ou patient	Sous cutanée, injection lente, sortie 1h du réfrigérateur, cuisse ou abdomen par IDE ou patient	Sous cutanée, injection lente, sortie 1h du réfrigérateur, cuisse ou abdomen par IDE ou patient
Schéma d'administration -induction -entretien	-S0, S2, S6 -toutes les 8 semaines	-S0 +/- S2 avec double dose -Toutes les 2 semaines	-S0 double dose puis S2 -toutes les 4 semaines	-S0, S2, S4 -toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines double dose	- 2x/semaine ou 1x/semaine double dose
Demi-vie	8-10 jours	14 jours	12 jours	14 jours	3-5 jours
Posologie	3mg/kg ou 5mg/kg, augmentation en palier de 1,5mg, maximum 7,5mg/kg	-160mg S0 puis 80mg S2 ou 80mg S0 puis 40mg S2 -40mg toutes les 2 semaines	-200mg S0, 100mg S2 -50mg si <80kgs ou 100mg si >80kgs	-400mg -200mg toutes les 2 semaines ou 400mg toutes les 4 semaines	25mg x2/semaine ou 50mg x1/semaine

Tableau 1 : Comparaison des anti-TNF α

c. Le bilan pré-thérapeutique des anti-TNF α

L'initiation d'un traitement anti-TNF α se fait en hospitalier. Avant de prescrire un anti-TNF α le clinicien doit réaliser un bilan clinique et biologique (selon les recommandations de l'HAS) :

- Examen clinique complet
- Vérifier que le dépistage habituel pour un individu de même âge et même sexe a été réalisé (mammographie, frottis cervicovaginal, recherche de sang dans les selles)
- Interroger le patient sur son mode de vie : voyage, contact avec des enfants en bas âge
- Vérifier les vaccinations ; évaluer la nécessité de réaliser les vaccins vivants
- Demander les sérologies VIH, VHB et VHC (voire VHA)
- Discuter l'opportunité des sérologies suivantes : varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, VZV, CMV, Parvovirus
- Réalisation de soins buccodentaires si nécessaires
- Bilan biologique pré-thérapeutique : NFS plaquettes, urée, créatinine, bandelette urinaire, transaminases, GGT, quantiféron, électrophorèse des protides, dosage pondéral des Ig, cholestérol total, triglycérides, HDL
- Bilan d'imagerie pré-thérapeutique : radiographie du thorax de face, ou discuter un scanner pulmonaire systématique pour certains cas (poumon rhumatoïde)
- Proposer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer
- Eduquer le patient à l'administration de son traitement et à la conduite à tenir selon les situations : infections (arrêt de l'anti-TNF α), apparition d'une lésion cutanée (avis médical et arrêt de l'anti-TNF α), chirurgie programmée...

Au cours du traitement le patient doit avoir un examen clinique complet avec notamment les aires ganglionnaires, un bilan biologique avec hémogramme et transaminases tous les trimestres. Le traitement doit être renouvelé une fois par an en hospitalier.

d. Les indications thérapeutiques

Certaines pathologies inflammatoires peuvent nécessiter un traitement anti-TNF α . Les indications AMM sont :

1. En Gastro-entérologie

- *La maladie de Crohn* : l'IFX et l'ADA sont indiqués dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu à un autre traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Ils sont également indiqués dans la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit tels qu'une antibiothérapie, un drainage chirurgical ou un traitement immunosuppresseur.

- *La rectocolite hémorragique* : l'IFX ou l'ADA sont indiqués dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

2. En Rhumatologie

- *La spondylarthrite ankylosante ou axiale sans signes radiographiques de SA*: les anti-TNF α (IFX, ADA, golimumab, certolizumab et etanercept) sont indiqués dans le traitement de la spondylarthrite active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate ou d'intolérance à un traitement conventionnel (AINS).

- *La polyarthrite rhumatoïde* : les anti-TNF α (IFX, ADA, golimumab, certolizumab et etanercept) en association au Méthotrexate sont indiqués pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux, dont le méthotrexate, a été inappropriée. Ils sont également indiqués chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres traitements de fond.

- *Le rhumatisme psoriasique* : les anti-TNF α (IFX, ADA, golimumab, certolizumab et etanercept) sont indiqués dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement antirhumatismal a été inadéquate. Ils sont donnés en association avec le Méthotrexate ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

3. En Dermatologie

- *Le psoriasis cutané* : certains anticorps monoclonaux anti-TNF α (IFX, ADA) et le récepteur soluble (etanercept) sont indiqués dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie.
- *La maladie de Verneuil* : l'anticorps monoclonal anti-TNF α , adalimumab, a l'indication dans le traitement de la maladie de Verneuil ou hidrosadénite suppurée active modérée à sévère de l'adulte.

4. Autres

Mais ils sont également utilisés dans d'autres pathologies inflammatoires, hors AMM, telles que : le SAPHO, les vascularites des vaisseaux de gros calibres, la pemphigoïde cicatricielle...

Ces traitements inhibent le TNF α , qui participe à la réponse inflammatoire aboutissant aux signes cliniques des maladies auto-immunes. Ils sont généralement bien tolérés avec actuellement un recul d'environ 20 ans. Cependant le TNF α est un acteur clé de l'immunité innée notamment il participe à la lutte contre certaines infections, donc son inhibition n'est pas sans conséquence.

II. Les effets secondaires cutanés inflammatoires des anti-TNF α

Les anti-TNF α ont des effets secondaires multiples notamment cutanés (Figure 4). Il s'agit principalement des risques infectieux : aggravation d'une infection bactérienne ou virale, ou réactivation d'une infection telle que la tuberculose). Egalement le risque tumoral a été surveillé dès l'initiation des anti-TNF α : concernant les tumeurs solides il ne semblerait pas qu'il y ait plus de risque par contre le risque de lymphome hodgkinien ou non hodgkinien semble augmenté sous IFX ou ADA tant chez les patients avec IBD que ceux avec rhumatismes inflammatoires (11). Par mesure de précaution il est conseillé d'initier le traitement anti-TNF α après une rémission de 2 ans en cas de tumeur connue et en accord avec l'oncologue (12). Cependant ce risque est à pondérer car il semblerait lier au traitement immunosuppresseur notamment les thiopurines associé à l'anti-TNF α (13)(14). Il existe aussi

des réactions secondaires inflammatoires (développement d'auto-anticorps, atteinte démyélinisante centrale ou périphérique, pneumopathie interstielle, réactions psoriasiformes). Tous les organes peuvent être touchés par ces effets secondaires inflammatoires, nous détaillerons plus précisément les effets secondaires cutanés inflammatoires (15).

a. Les réactions psoriasiformes

Cet effet secondaire est quelquefois nommé « psoriasis induit » ou alors « réactions paradoxales ». En effet il s'agit d'une atteinte cutanée cliniquement évocatrice d'un psoriasis, bien que le psoriasis est une pathologie efficacement traitée par les anti-TNF α . Cet effet secondaire a été décrit pour la première fois en 2004 par Vereza *et al.* chez une patiente traitée pour une maladie de Crohn, développant des lésions cutanées érythémato-squameuses des membres et du tronc sous IFX (16). Les premières cohortes de patients présentant cet effet secondaire étaient traitées pour des rhumatismes inflammatoires (17), mais il a été décrit avec toutes les pathologies traitées par les anti-TNF α . Dans une série récente de 127 patients traités par IFX, ADA ou etanercept, la prévalence des réactions psoriasiformes est estimée à 0,6 à 5,3% (15). Egalement cet effet secondaire a été décrit avec tous les anti-TNF α bien qu'il soit plus fréquent sous IFX, mais cela peut être dû au fait que l'IFX est l'anti-TNF α le plus prescrit dans les pathologies inflammatoires de l'intestin. Dans les premières cohortes, cet effet secondaire est décrit soit comme un « psoriasis de novo » soit comme une « exacerbation d'un psoriasis connu ». La plupart des patients n'ont pas d'antécédent personnel ou familial de psoriasis. Ainsi l'analyse anatomopathologique de ces réactions psoriasiformes peut à la fois montrer des signes de psoriasis vrai (A) (Figure 5) ou alors plutôt une atteinte lichénoïde (B) (Figure 6)(18)(19).

A :

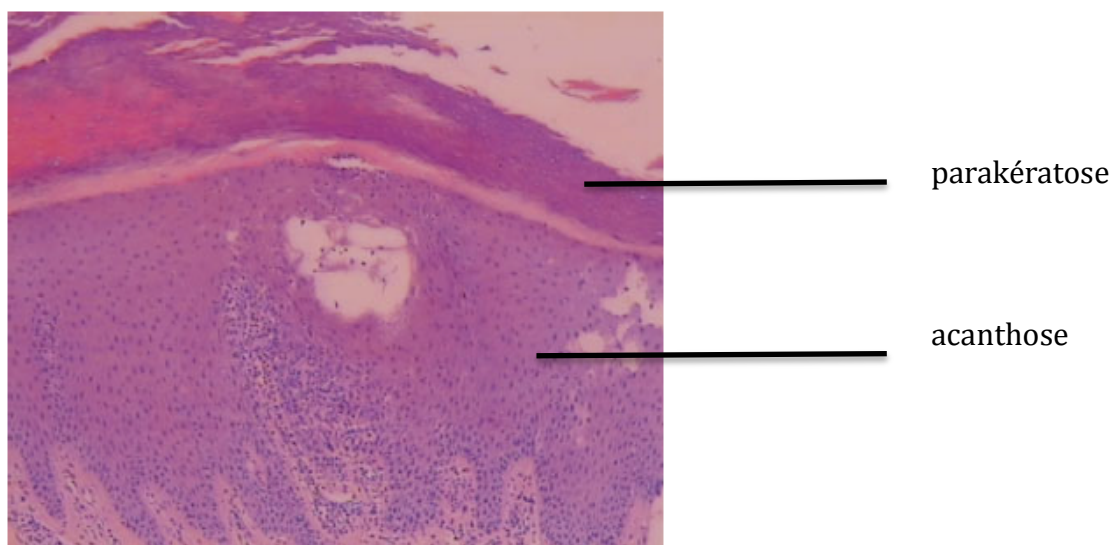


Figure 5 : Analyse histologique d'une biopsie cutanée de psoriasis. Coloration HES. Sfikakis. Arthritis and rheumatism. 2005

B :

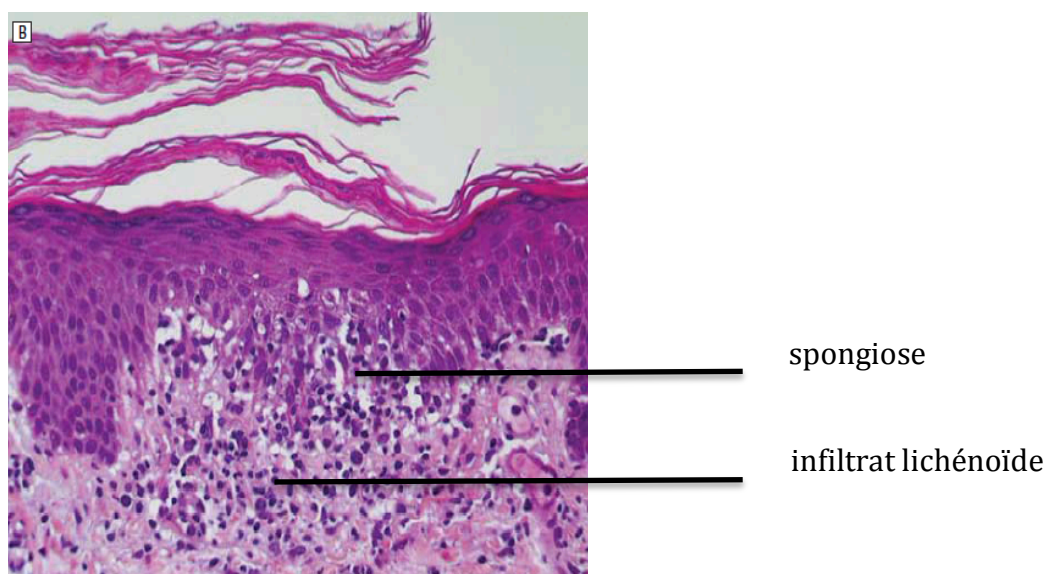


Figure 6 : Analyse histologique d'une biopsie cutanée de réaction psoriasiforme en plaque sous anti-TNF α . Coloration HES. Seneschal. Arch Dermatol. 2007

Dans ce travail nous utiliserons le terme de réactions psoriasiformes pour décrire les atteintes cutanées, différentes d'un éventuel psoriasis connu chez le patient, se développant lors d'un traitement anti-TNF α .

1. Description clinique

a. Les atteintes palmoplantaires : pustulose et kératodermie

La présentation clinique des réactions psoriasiformes est variable. L'atteinte la plus fréquemment rapportée dans la littérature est l'atteinte palmoplantaire (plus de 50% des cas) avec soit des pustules, soit un érythème squameux et/ou kératosique (Figure 7).

La distinction n'est pas bien claire dans les articles comprenant des cohortes de patients rhumatologiques ou gastro-entérologiques mais il s'agit de pustulose et/ou kératodermie palmoplantaire (Figure 7). Dans notre étude, nous avons distingué la pustulose palmoplantaire de la kératodermie palmoplantaire.



Figure 7 : Atteintes palmoplantaires des réactions psoriasiformes sous anti-TNF α . De gauche à droite : pustulose palmaire ; pustulose plantaire ; kératodermie plantaire ; kératodermie palmaire.

- *La pustulose palmoplantaire* correspond à des pustules intactes ou non au niveau des paumes ou des plantes avec notamment une prédominance sur les éminences thénar et hypothénar des mains ou la voûte plantaire.
- *La kératodermie palmoplantaire* correspond à une hyperkératose des paumes ou des plantes avec une prédominance sur les zones de pression.

En plus des atteintes palmoplantaires, d'autres types d'atteintes sont décrites telles que l'atteinte des plis ou atteinte psoriasiforme inversée.

b. L'atteinte des plis

Les grands plis sont principalement touchés : plis inguinaux, plis rétro-auriculaires, pli interfessier, plis axillaires, plis sous-mammaires, mais aussi atteinte ombilicale ou nasale (Figure 8). Il s'agit d'atteinte érythémateuse, suintante parfois plus croûteuse, mais surtout très invalidante pour le patient.

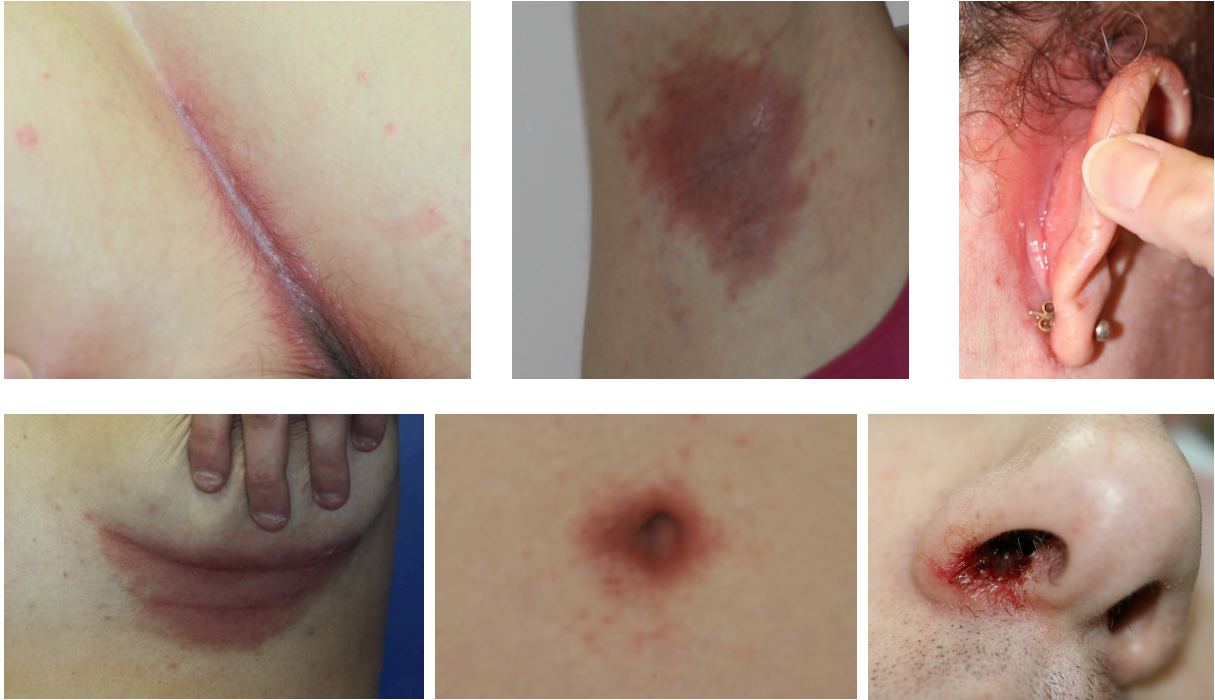


Figure 8 : Atteintes psoriasiformes des plis sous anti-TNF α . De haut en bas, de gauche à droite : plis inter-fessier ; pli axillaire, pli rétro-auriculaire ; pli sous-mammaire ; ombilic ; pli nasal

c. L'atteinte du cuir chevelu

Une atteinte du cuir chevelu est rapportée dans la littérature, elle est très variable, allant d'une atteinte érythémato-squameuse (Figure 9) jusqu'à une atteinte hyperkératosique, suintante, croûteuse et alopéciant (Figure 9), contrairement au psoriasis qui n'est pas alopéciant.



Figure 9 : Atteintes psoriasiformes du cuir chevelu sous anti-TNF α . De gauche à droite : atteinte du cuir chevelu érythémato-squameuse. Sfikakis Arthritis and rheumatism 2005 ; atteinte hyperkératosique alopéciant.

d. Les plaques psoriasiformes

Comme cet effet secondaire a été initialement nommé « psoriasis paradoxal », des plaques érythémato-squameuses ont bien entendu été décrites sous anti-TNF α (Figure 10).



Figure 10 : Plaques psoriasiformes sous anti-TNF α . De gauche à droite : plaques érythémato-squameuses des cuisses et fesses ; thoraciques ; anté-brachiales

Cependant les plaques psoriasiformes sous anti-TNF α chez les patients traités pour un psoriasis n'ont pas la même localisation que celles du psoriasis connu. Ainsi les zones bastion (coudes, genoux, lombes) décrites dans le psoriasis ne sont pas retrouvées dans les réactions psoriasiformes en plaques. Egalement dans notre étude nous avons notés que les plaques

psoriasiformes sont moins kératosiques, les bordures sont émiettées et les squames sont moins épaisses en comparaison aux plaques de « psoriasis vrai » (Figure 10).

2. Physiopathologie

a. Balance $\text{TNF}\alpha/\text{IFN}\alpha$

La première hypothèse explicative de cet effet paradoxal est la balance entre $\text{TNF}\alpha$ et $\text{IFN}\alpha$. L' $\text{IFN}\alpha$ est une cytokine pro-inflammatoire retrouvée dans le psoriasis par les cellules dendritiques plasmacytoïdes du derme (CDp) (20). Alors que le $\text{TNF}\alpha$ peut inhiber la production d' $\text{IFN}\alpha$ par les CDp du derme, l'inhibition du $\text{TNF}\alpha$ par les biothérapies anti- $\text{TNF}\alpha$ peuvent induire une production accrue d' $\text{IFN}\alpha$ à l'origine des réactions psoriasiformes (17)(7)(22)(23)(18)(24). L' $\text{IFN}\alpha$ entraîne l'expression du récepteur CXCR3 à la surface des lymphocytes T, permettant une migration des LT de type Th1 dans le tissu cutané (25). L' IFN en combinaison avec le $\text{TGF}\beta$, IL-15 et l'IL-20 entraîne une prolifération kératinocytaire et inhibe leur apoptose (26). Dans un modèle souris psoriasis-like, l'inhibition du $\text{TNF}\alpha$ exacerbe l'inflammation cutanée en augmentant l'expression de cytokines pro-inflammatoire dans la peau (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-21, IL-22) et inhibant le Foxp3 (27). Cette hypothèse peut expliquer « l'effet classe » des anti- $\text{TNF}\alpha$. Il a été montré dans la littérature que le changement de molécule anti- $\text{TNF}\alpha$ n'amène pas à la régression des réactions psoriasiformes dans 85% des cas (28). Cette hypothèse de balance $\text{TNF}\alpha/\text{IFN}\alpha$ ne permet pas d'expliquer totalement ces réactions d'ailleurs des réactions psoriasiformes ont été décrites avec d'autres biothérapies comme le rituximab (anti-CD20 agissant sur les lymphocytes B) (29)(30)(31).

b. Prédisposition génétique

Seulement quelques patients développent une réaction psoriasiforme sous anti- $\text{TNF}\alpha$, l'incidence est estimée entre 0,6% et 5,3%. Des allèles à risque ont été mis en valeur dans les réactions psoriasiformes au niveau des loci de certains gènes prédisposant au psoriasis (29). Une étude a analysé le gène *IL23R* chez des patients présentant une réaction psoriasiforme avec atteinte du cuir chevelu. Ils ont montré que les patients ayant une atteinte sévère du cuir chevelu avec une alopécie étaient homozygotes au niveau du gène *IL23R* avec un variant

rs11209026 (p.Arg381Gln) (32). Ces patients avaient une production d'IL-17 augmentée, suggérant une implication des LT Th17 dans la physiopathologie des réactions psoriasiformes (29)(33).

c. Mécanismes auto-immuns

Il est possible que les réactions psoriasiformes résultent d'une inflammation liée à l'exposition à des fragments cellulaires et d'ADN aboutissant à une production d'auto-anticorps, dans l'environnement cytokinique décrit ci-dessus lors de l'inhibition du TNF α (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-21, IL-22) (29)(34)(35)(36)(37).

d. Etiologie infectieuse

Le streptocoque joue possiblement un rôle important en activant des LT spécifiques induisant des réactions cutanées spécifiques (29)(38)(39)(40). Cependant aucun cas de psoriasis induit par une infection streptococcique n'a été décrit (41).

b. Autres réactions cutanées sous anti-TNF α

1. Les vascularites

De nombreux cas de vascularites sous anti-TNF α ont été rapportés. La durée de traitement moyenne par anti-TNF α avant l'apparition de la vascularite est de 34,5 mois (42). Le spectre clinique de ces vascularites est large mais il y a une prédominance clinique pour l'atteinte cutanée, retrouvée dans environ 63 à 86% des cas. Les deuxième et troisième formes cliniques sont respectivement l'atteinte rénale et la neuropathie périphérique (42)(43). Les atteintes du système nerveux central ou pulmonaire n'ont pas été décrites sous anti-TNF α (42). Pour l'etanercept, les lésions cutanées débutent au site d'injection puis s'étendent sur d'autre région du corps. Concernant l'atteinte cutanée, le plus souvent il s'agit d'un purpura infiltré mais des ulcérations, des macules érythémateuses ou des bulles ont été décrites (Figure 11).



Figure 11 : Vascularite sous anti-TNF α . Sokumbi. Mayo Clinic Proc. 2012

L'analyse histologique des biopsies cutanées montre une vascularite leucocytoclasique. Aucun facteur prédictif pour l'étendue ou la sévérité de l'atteinte n'a été retrouvé pour l'instant, la variation inter-individuelle pourrait être due à une prédisposition génétique personnelle (43). Un traitement systémique adjuvant par corticothérapie a été débuté pour tous les cas décrits associé le plus souvent à mycophénolate mofétil ou hydroxyquinolone, methotrexate ou azathioprine. Les lésions de vascularites sont souvent résolutes à l'arrêt de l'anti-TNF α ; une récurrence est fréquente à la reprise d'un traitement anti-TNF α .

2. Le lupus induit

L'incidence du lupus médicamenteux sous anti-TNF α est estimée à 0,19-0,22% pour IFX, 0,18% pour etanercept et 0,10% pour ADA. L'apparition d'auto-anticorps sous anti-TNF α est plus fréquente : pour les anticorps antinoyaux entre 25 et 80% des patients, les anticorps anti-ADN double brin entre 5 et 15%. Cet effet secondaire inflammatoire sous anti-TNF α est séparé en 2 catégories selon des critères cliniques et biologiques : *le lupus érythémateux systémique* (au moins 4 critères diagnostiques du lupus) et *le lupus-like* (3 critères diagnostiques du lupus). L'atteinte systémique est caractérisée par une altération de l'état général avec une asthénie, une fièvre, un érythème cutané, des arthralgies et myalgies (43)(44). A l'arrêt de l'anti-TNF α , le lupus induit est résolu, mais cette résolution peut être lente (plusieurs mois) et nécessite souvent l'initiation d'un traitement spécifique (corticoïdes ou immunosuppresseur). Les atteintes rénale et du système nerveux central sont moins fréquentes dans le lupus induit sous anti-TNF α que dans le lupus érythémateux systémique. Au niveau clinique, le lupus induit sous anti-TNF α en comparaison aux lupus induits sous d'autres thérapeutiques se présente plus souvent avec une atteinte cutanéomuqueuse (73%),

mais moins souvent avec des myalgies (25%). Au niveau biologique (Figure 12), dans le lupus sous anti-TNF α les anticorps anti-ADNdb sont présents dans 91% contre <1% pour les autres médicaments (45) par contre les anticorps anti-histone sont présents sous anti-TNF α dans 57% des cas contre plus de 95% sous les autres médicaments et les anticorps anti-noyaux sont spécifiques dans la moitié des cas dans le lupus induit sous anti-TNF α . Le complément est plus souvent abaissé sous anti-TNF α (59%). Certains cas de lupus induit sous anti-TNF α sont associé à un syndrome des anti-phospholipides (46)(47). Les lupus induits sous anti-TNF α peuvent être systémique mais aussi subaigu ou cutané chronique.

3. Les dermatoses lichénoïdes

Une vingtaine de cas de lichen plan sous anti-TNF α ont été rapportés, tant pour des patients avec pathologies inflammatoires digestives que rhumatismales, sous IFX, ADA et etanercept (48). En dehors du lichen plan, plusieurs cas de dermatoses lichénoïdes ont été décrites sous anti-TNF α (49).

4. Les dermatoses granulomateuses

- *La sarcoïdose* : trente-huit cas sous anti-TNF α ont été décrits. Les atteintes qui prédominent sont pulmonaire (74%) et cutanée (29%) dont 2 patients avec un érythème noueux (43). Une étude a estimé la prévalence de la sarcoïdose sous anti-TNF α à 0,04% (50).

- *Le granulome annulaire* : dix cas de granulomes annulaires sous anti-TNF α ont été décrits, chez des femmes, sans facteurs prédisposants (diabète, dysthyroïdie). Le traitement par dermocorticoïdes donne de bonne amélioration (51)(52).

- *La dermatite interstitielle granulomateuse (DIG)* : six cas ont été rapportés sous anti-TNF α pour un rhumatisme inflammatoire. Un traitement local ou l'arrêt de l'anti-TNF α permet souvent une amélioration (52). Un cas de DIG sous anti-TNF α a révélé un lupus induit (53).

5. La pelade

Des cas de pelade chez des patients traités par anti-TNF α ont été décrits. Il semblerait que la pelade soit due à l'anti-TNF α plutôt qu'à une association fortuite avec la maladie sous-jacente car elle touche surtout des hommes et peut être associée à d'autres manifestations

inflammatoires secondaires aux anti-TNF α . Les atteintes sont le plus souvent localisées (79%) au cuir chevelu ou à la barbe. L'arrêt de l'anti-TNF α n'est pas systématique (54)(55)(56).

III. Prise en charge thérapeutique des réactions psoriasiformes

La prise en charge des réactions psoriasiformes sous anti-TNF α selon les recommandations nationales de l'HAS de 2013 sont (5) :

- *atteinte de moins de 5% de la surface corporelle* : maintien de l'anti-TNF α , ajout d'un traitement local. En cas de persistance, switch de l'anti-TNF α .
- *atteinte de plus de 5% de la surface corporelle ou atteinte palmoplantaire* : rechercher une alternative au traitement anti-TNF α .
- *en cas d'atteinte sévère* : traitement du psoriasis et arrêt ou switch de l'anti-TNF α .

Bien que l'arrêt de l'anti-TNF α est la prise en charge optimale des réactions psoriasiformes, la plupart des patients n'arrêtent pas l'anti-TNF α et une rémission complète est obtenue dans 64% des cas (57). Le clinicien doit en effet traiter la réaction psoriasiforme mais sa préoccupation est également de garder un équilibre de la pathologie sous jacente. De ce fait, lorsqu'une alternative thérapeutique aux anti-TNF α est envisageable elle est préférable mais sinon des traitements peuvent être envisagés avant le switch ou l'arrêt de l'anti-TNF α .

a. Les soins locaux

Tous les patients sous anti-TNF α doivent avoir une surveillance clinique. Des règles d'hygiène doivent être proposées dès la mise sous anti-TNF α :

- hydratation cutanée adéquate
- éviter les savons, préférer les pains ou gel sans savon
- éviter les bains chauds, préférer des douches tièdes

En cas de réactions psoriasiformes il est préférable que le patient ait une consultation dermatologique (29)(34)(41). Si les lésions sont limitées à moins de 5% de la surface du corps alors un traitement local peut être débuté par :

- dermocorticoïdes
- analogues de la vitamine D
- kératolytiques

Si l'atteinte est palmoplantaire les soins locaux seront réalisés sous occlusifs.

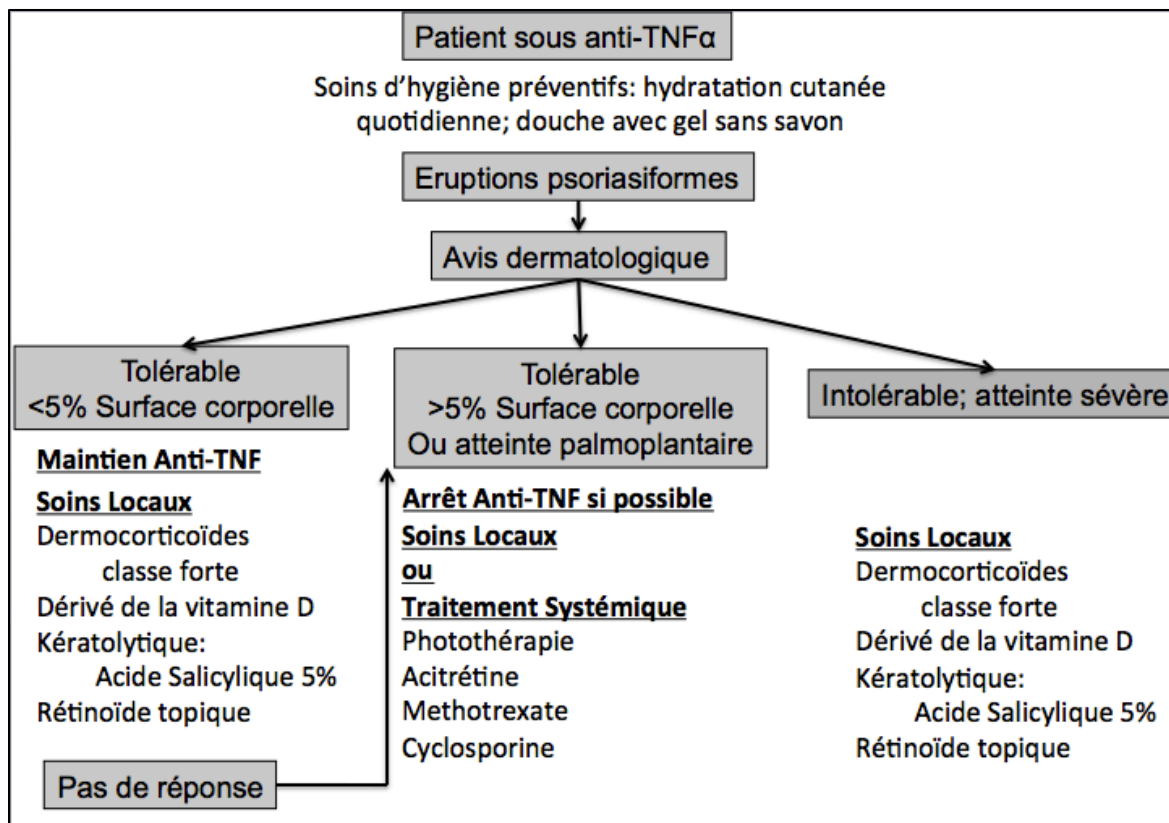


Figure 12 : organigramme décisionnel en cas d'éruption psoriasiforme sous anti-TNFα, adapté de Collamer *et al.* Arthritis and rheumatism. 2008.

b. Les traitements systémiques

Il est nécessaire de réévaluer les patients régulièrement. Si les traitements locaux ne sont pas suffisants ou si l'atteinte est initialement de plus de 5% de la surface corporelle, il sera nécessaire d'arrêter l'anti-TNFα ou de débiter un traitement systémique en association à l'anti-TNFα afin d'obtenir une amélioration des lésions psoriasiformes :

- photothérapie
- methotrexate per os ou sous cutané 1x/semaine entre 5 et 15mg
- ciclosporine 3 à 5 mg/kg/j
- acitretin 0,25 à 1 mg/kg/j

c. Switch ou arrêt de l'anti-TNF α

Si ces traitements ne permettent pas d'amélioration des lésions psoriasiformes mais surtout si l'atteinte est sévère ou invalidante pour le patient, il est nécessaire d'envisager l'arrêt de l'anti-TNF α . Alors qu'environ 41% des patients semblent répondre aux soins locaux, 43% des patients nécessitent l'arrêt de l'anti-TNF α (58). Il semblerait que les réactions psoriasiformes sous anti-TNF α soient un effet de classe (28)(41)(59)(60). Ainsi l'arrêt d'un anticorps monoclonal pour un autre anticorps monoclonal ne permet, le plus souvent, pas d'amélioration (58). L'anticorps monoclonal anti-TNF α peut être arrêté pour le récepteur soluble mais l'idéal est d'interrompre l'anti-TNF α .

La définition d'une réaction psoriasiforme sévère par l'HAS ou dans la littérature n'est pas définie. Ainsi hormis le pourcentage de surface corporelle et l'atteinte palmoplantaire, l'arbre décisionnel thérapeutique n'est pas précis. De ce fait, nous avons décidé de conduire une étude rétrospective, monocentrique réalisée dans le service de Dermatologie du CHU de Bordeaux pour colliger les cas de réactions psoriasiformes sous anti-TNF α chez les patients suivis dans les services de Gastro-entérologie, Rhumatologie, Médecin Interne du CHU de Bordeaux afin de classer en sous-types les réactions psoriasiformes et évaluer leur sévérité selon un index de 0 à 2 (0 : absence de lésion, 1 : lésion modérée, 2 : lésion sévère) nommé SCORESPA. Puis nous avons corrélé les réactions psoriasiformes selon leur sous-type et la pathologie sous-jacente. Nous avons ainsi mis en évidence que les patients traités pour une pathologie inflammatoire de l'intestin présentent plus d'atteintes psoriasiformes sévères du cuir chevelu et des plis.

ETUDE

I. Article

Psoriasiform eruption under anti-TNF alpha: a retrospective study of 83 patients and a proposition for a photographic severity score.

Article en cours de soumission dans le JAAD

Psoriasiform eruption under anti-TNF alpha: a retrospective study of 83 patients and a proposition for a photographic severity score.

Anne-Sophie Darrigade, MD,^a Brigitte Milpied, MD,^a Marie-Elise Truchetet, MD, PhD,^b Thierry Schaefferbeke, MD, PhD,^b David Laharie, MD, PhD,^c Frank Zerbib, MD, PhD,^c Marie Beylot-Barry, MD, PhD,^a Thomas Jouary, MD,^d Alain Taieb, MD, PhD,^a Khaled Ezzedine, MD, PhD,^a Julien Seneschal, MD, PhD^a

^aDepartment of Dermatology and Pediatric Dermatology, National Centre for Rare Skin disorders, Saint-André Hospital, Bordeaux, France

^bDepartment of Rheumatology, Pellegrin Hospital, Bordeaux, France

^cDepartment of Gastro-enterology, Haut-Lévêque Hospital, Bordeaux, France

^dDepartment of Dermatology, François Mitterrand Hospital, Pau, France

Corresponding Author: Julien Seneschal MD, PhD Department of Dermatology and Pediatric Dermatology; National Centre for Rare Skin Disorders, Hospital Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux, Cedex, France

e-mail: julien.seneschal@chu-bordeaux.fr

Conflict of Interest: None declared

Abstract

Background Psoriasiform eruption is a classical skin adverse effect of anti-TNF α treatment.

Objectives To assess the performance of a psoriasiform eruption clinical severity score and to identify relation between the severity of the score and the underlying disease.

Methods This was a retrospective study conducted between January 2012 and May 2015. Adults patients who developed psoriasiform eruption under anti-TNF α were referred to the department of Dermatology. Three independent blinded dermatologists graded for severity (0, 1, or 2) pictures of patients taken from six clinical psoriasiform eruption types: psoriasiform plaques, scalp or skin fold lesions, palmoplantar or generalized pustulosis and palmoplantar keratoderma. Inter and intra individual Kappa tests were performed to evaluate the robustness of the photographic scale. Associations between severity score levels or the type of the eruption and the underlying disease treated by anti-TNF α was assessed.

Results The psoriasiform severity score SCORESPA shows good inter and intra-observer reproducibility. Patients treated with anti-TNF α for inflammatory bowel diseases were at higher risk to develop severe psoriasiform eruptions on scalp and skin folds.

Limitations The monocentric and retrospective nature of the study.

Conclusions This simple score could be used in rating patients for therapeutic management, especially in patients with inflammatory bowel disease.

Keywords Anti-TNF α inhibitors; psoriasiform eruption; inflammatory bowel disease; inflammatory rheumatism; cutaneous psoriasis; adverse skin reaction.

Introduction

Anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α) inhibitors therapy has profoundly changed the course of inflammatory diseases such as inflammatory bowel diseases (IBD) (Crohn disease, ulcerative colitis), inflammatory rheumatism (IR) (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis) and psoriasis. Anti-TNF α therapies include both monoclonal antibodies (infliximab IFX, adalimumab ADA, golimumab, certolizumab pegol) and a recombinant soluble receptor (etanercept). Overall, these therapies are well tolerated. However, as the use of these biologic agents has increased, side effects have been described as paradoxical inflammatory disorders. Regarding cutaneous events, psoriasiform eruptions are the most inflammatory skin adverse-events reported so far. The prevalence of these eruptions is commonly referred from 0.6% to 5.3% of patients treated with these therapies (1)(2)(3)(4)(5). Psoriasiform eruptions were observed with all the anti-TNF α therapies, suggesting that these side effects are related to the class of drug rather than a reaction to a specific drug. The latency between anti-TNF α administration and the onset of the reaction can be extremely variable (6)(7). Psoriasiform eruptions are characterized by a wide range of clinical presentations including palmoplantar keratoderma or pustulosis (the most frequently documented), psoriasiform plaques, skin fold or scalp lesions leading to confusion for positive diagnosis. Severe manifestations can lead to treatment discontinuation with potential risk of flare-up of the underlying disease treated by anti-TNF α . Therefore, in order to help physicians for taking the right decision regarding the treatment continuation, we sought to develop a score to rate the severity of psoriasiform eruptions and correlate this score to the underlying disease (5)(6)(7)(8)(9).

Methods

Population and study sample

We conducted a retrospective monocentric study in the department of Dermatology of Bordeaux. The study was conducted between January 2012 and May 2015. All patients aged more than 18 years, with onset of psoriasiform eruptions while they are under anti-TNF α were included in this study. Patients were addressed from the Gastro-enterology, Rheumatology, Dermatology and Internal Medicine departments of the University hospital of Bordeaux. All patients developing psoriasiform eruptions were referred for skin examination at the department of Dermatology. For each patient, a standardized questionnaire was completed. Age, gender, personal and family history of psoriasis, eczema, cutaneous drug

reactions, comorbidities (BMI, smoking, hypertension, dyslipidemia), underlying inflammatory conditions treated by anti-TNF α (ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, others), type and dose of anti-TNF α initiated, concomitant therapies and delay between anti-TNF α administration and the onset of psoriasiform eruptions were systematically collected.

The study was approved by the local ethics committee of Bordeaux University Hospital and by the *Commission Nationale Informatique et Libertés* (CNIL), a French regulatory authority that allow the constitution of a database.

Clinical features of psoriasiform eruptions

The diagnosis of psoriasiform eruptions was defined as a cutaneous eruption occurring during the treatment of anti-TNF α , in a patient without personal history of similar lesions. Skin symptoms were screened and the following patterns were reported: palmoplantar keratoderma (PPK), palmoplantar pustulosis (PPP), psoriasiform plaques, skin folds involvement, scalp redness and scales, generalized pustulosis (Table 1 and Figure 1).

Photographic scale and statistical analysis

Three experienced dermatologists (A, B, C) rated independently twice at 15 days interval the photographs of the psoriasiform lesions of 55 patients. For each patient, the 6 identified patterns were quoted using a three-grade severity score (0 for no lesion, 1 for mild involvement and 2 for severe involvement) named SCORESPA. Intra and inter-observer reproducibility of ratings were estimated using Kappa statistics between each pair of dermatologists (A and B, A and C, B and C) (10). Kappa statistic with equal-spacing weights was used to estimate the degree of agreement between pairs of dermatologists. The five-level nomenclature proposed by Landis and Koch was used to interpret the level of agreement: 'slight agreement' (kappa values < 0.2), 'fair agreement' (0.2–0.4), 'moderate agreement' (0.4–0.6), 'substantial agreement' (0.6–0.8) and 'almost perfect agreement' (0.8–1) (11).

Comparison of the distribution of each psoriasiform clinical subtype in each group of patients according to the underlying disease treated with anti-TNF α was performed using two-sided chi-squared or Fischer's exact test as required. Comparison of severity score levels between IBD patients and others was performed using a two-sided Student t-test. Subsequently type and severity scores were compared to the underlying disease.

Results

Patient characteristics

Patients characteristics are presented in Table 2, 83 patients were included in this study, 36 males and 47 females (M/F sex ratio 0.77). The mean age of the patients was 39 years (18-75 years-old). Forty-three patients (51.8%) were followed for IBD (31 Crohn's disease, 12 ulcerative colitis), 40 patients (48.2%) for IR (24 ankylosing spondylitis, 11 rheumatoid arthritis, 6 psoriatic arthritis), 7 patients (8.4%) for cutaneous psoriasis. Anti-TNF α were prescribed off-label for 9 patients (10.8%): SAPHO syndrome (n=3), hidrosadenitis suppurativa (n=1), cicatricial pemphigoid (n=1), aortitis (n=1), adult-onset Still's disease (n=1). Twenty-three patients (27.7%) had personal and/or familial history of psoriasis: personal (n=14), familial (n=2), personal and familial (n=7) history of cutaneous psoriasis. Concerning the comorbidities generally associated to psoriasis, thirty-three patients (39.8%) smoked, thirteen patients (15.7%) had hypertension, seven patients (8.4%) had dyslipidemia and the mean of BMI was 24.8.

Overall, 43 patients (51.8%) received infliximab, 22 (26.5%) adalimumab, 16 (19.3%) etanercept and 2 golimumab (2.4%). The mean time elapsed from initiation of anti-TNF α therapy to appearance of skin lesions was 26.5 months for infliximab (range: 0-148), 7.2 months for adalimumab (range: 2-22), 15 months for etanercept (range: 0-108) and 6 months for golimumab (range: 4-8). Overall, 59 patients (71.1%) developed psoriasiform plaques, 35 (42.2%) presented skin fold lesions, 16 (19.3%) PPP, 14 (16.9%) PPK, 26 (31.3%) scalp lesions and 13 (15.7%) generalized pustulosis.

Psoriasiform eruption severity score

Results of the psoriasiform eruption severity SCORESPA grading by three dermatologists (A, B and C) are presented in Table 3, based on the clinical description of each psoriasiform eruption pattern (Table 1 and Figure 1). The weighed Kappa statistic values were found to be 0.79 between dermatologists A and B, 0.66 between dermatologists A and C, and 0.69 between dermatologists B and C. The intra-observer kappa coefficient was 'substantial agreement' or 'almost perfect agreement' in all clinical subtypes (0.73 to 0.92), except for the generalized pustulosis subtype where agreement was moderate to fair (0.34 to 0.64). Table 4 shows result of the evaluation of each psoriasiform pattern for 55 patients with available clinical pictures.

Patients with IBD show higher psoriasiform severity index compared to others inflammatory conditions

Having defined the psoriasiform severity index SCORESPA, we asked whether the severity of the psoriasiform eruption could be associated with the underlying disease treated by anti-TNF α . Our analysis demonstrated that patients with IBD showed a higher psoriasiform severity score compared to IR or psoriasis patients ($p=0.0001$, 95%CI (-2.5512; -0.8583)). Additionally, we found that patients with IBD developed predominantly scalp and skin folds lesions compared to patients followed for others inflammatory disorders with respectively $p=0.009$ OR=6.1486, 95% CI (1.4192; 38.3955) and $p=0.002$ OR=6.92, 95% CI (1.7533; 34.5866). All together, these results suggested that patients with IBD, treated with anti-TNF α presented higher risk to develop severe psoriasiform eruption with scalp and skin folds involvement.

Discussion

Psoriasiform eruptions under anti-TNF α have become a well-known cutaneous side effects of these biologics over the past years since its first description in 2003 (12). Our cohort, which represents the largest one ever reported, has the advantage to include patients followed in various departments of medicine (Rheumatology, Gastro-enterology, Internal Medicine and Dermatology). The most frequent clinical subtype of psoriasiform eruptions reported by our patients is psoriasiform plaque. This is in contrast with the existing published case-series showing that palmoplantar lesions are the most common form of this side-effect (between 43% to 82% of psoriasiform lesions under anti-TNF α) (7)(8)(9). One explanation is that palmoplantar keratoderma or pustulosis are often reported as a single entity. We have chosen to discriminate these two clinical subtypes which we think are two different forms of this side effect. However when we combined the frequency of the two entities (PPK and PPP): 36.2% of the patients reported palmoplantar lesions, which is close to the rate observed in the literature. Another point is that psoriasiform plaques under anti-TNF α can be misdiagnosed as true psoriasis. As previously suggested by our group, our present study confirmed that psoriasiform eruptions under anti-TNF α has to be distinguished from psoriasis disease (13)(14). Clinically, psoriasiform plaques are erythematous-squamous lesions with more blurry limits than true psoriasis; they are not strictly localized on pressure areas. Patients with personal medical history of psoriasis developed psoriasiform plaques under anti-TNF α at sites

where they never experienced psoriasis before. Pathological exam of psoriasiform plaques shows a psoriasiform pattern (acanthosis, parakeratosis) with focal lichenoid infiltrate and sometimes the presence of eosinophils; two pathological features not classically seen in psoriasis (13). Biopsies obtained from 52 patients (62.7%) confirmed our previous findings (data not shown).

In this study, we have tested a photographic severity score for psoriasiform eruptions that we called SCORESPA. The intra- and inter-observer reproducibility of this score for each psoriasiform clinical subtype have shown substantial intra and inter-observer agreement, except for generalized pustulosis. One explanation is that generalized pustulosis is characterized by small non follicular and non confluent pustules localized on the body, which is difficult to analyze on clinical pictures. However this clinical subtype represents a minor proportion of patients experiencing psoriasiform eruptions under anti-TNF α . We therefore suggest that this score could be a useful tool for therapeutic decision regarding the continuation of the anti-TNF α initially prescribed. In addition, using the score, we could readily demonstrate that IBD patients under anti-TNF α , experienced more severe psoriasiform eruptions with more scalp and skin folds involvement. This observation led us to the hypothesis that these patients have predisposed factors associated with IBD, although the pathophysiological pathways underlying this observation remain to be elucidated in largest studies. Previous studies have also reported severe psoriasiform eruption in patients with IBD. Tillack C *et al.* presented 11 patients with psoriasiform eruptions with 9 patients experiencing scalp involvement and 3 with severe alopecia. These patients were successfully treated with ustekinumab, an anti-IL12/IL23. They analyzed *IL23R* gene variants in their patients and observed that patients with severe scalp lesions were G/G wild type carriers for the rare coding *IL23R* variant rs11209026 (p.Arg381Gln) (15). These patients displayed higher Th17 cytokine production suggesting a role of Th17 cells in the pathogenesis of severe lesions, supporting the use of an anti-IL23 blocker in this severe skin side effect. A role for IL23R in the disease pathogenesis of psoriasiform skin lesions has also been suggested by a study of pediatric IBD cohort (16). Another pathophysiological hypothesis for the occurrence of psoriasiform eruption under anti-TNF α is the role of the innate immunity. We have previously found that this cutaneous side effect is associated with increased production of type I Interferon (IFN α), leading to the high expression of chemokines ligand (CXCL9/10) and the recruitment of CXCR3+ Th1 cells (17). IFN α is produced by plasmacytoid dendritic cells (pDCs) (18). It has been shown that TNF α inhibit pDCs maturation from haematopoietic

progenitor cells and consequently inhibits IFN α production. Therefore, anti-TNF α treatment may result in overexpression of IFN α production by pDCs (19)(20)(21)(22)(23)(24). The analyses of genetic variants involving the type I IFN response in patients with severe form of psoriasiform eruptions would be of interest for future investigations.

Our study has some limitations. It is a retrospective and monocentric study and the quality of the included data depended on the completeness of medical records and clinical pictures taken. Moreover, we cannot exclude that only patients with mild to severe psoriasiform eruptions have been referred to the department of Dermatology and included in this study. The patient's number in each psoriasiform clinical subtypes remain low to allow correlation between severity score level and the type of anti-TNF α used. Finally, the main purpose of our study was first to create and validate a severity score for psoriasiform eruptions under anti-TNF α . Therefore, we could not design a treatment algorithm according to the severity of this side effect. This will be done in a future prospective study.

Conclusion

We herein describe the largest population of patients experiencing psoriasiform reaction under anti-TNF α . In addition, we propose a photographic severity scoring for these reactions that we propose to call SCORESPA. This scoring is a simple and reliable tool for grading the severity of psoriasiform eruptions under anti-TNF α . It shows that patients with IBD have greater risk to develop more severe psoriasiform lesions with scalp and skin folds involvement. This score may help physicians for the management of their patients experiencing this common side-effect.

References

1. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* févr 2008;117(2):244-79.
2. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 17 mai 2006;295(19):2275-85.
3. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, Broeder AA den, van Riel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* nov 2003;62 Suppl 2:ii30-3.
4. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin.* avr 2007;25(2):207-13, vii.
5. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat.* 2009;20(2):100-8.
6. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 1 nov 2013;7(10):769-79.
7. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 15 juill 2008;59(7):996-1001.
8. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mai 2009;29(9):921-7.
9. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2011;34(11-12):1318-27.
10. Cicchetti DV. Assessing inter-rater reliability for rating scales: resolving some basic issues. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* nov 1976;129:452-6.
11. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* mars 1977;33(1):159-74.
12. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatol Basel Switz.* 2003;206(4):388-90.

13. Seneschal J, Lepreux S, Milpied B, Schaefferbeke T, Taïeb A. Psoriasiform eruptions during anti TNF-alpha treatment: psoriasis or not? *Arch Dermatol.* déc 2007;143(12):1593-5; author reply 1595.
14. Seneschal J, Lepreux S, Bouyssou-Gauthier M-L, Hélot-Hosten I, Economu A, Dehais J, et al. Psoriasiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(1):77-80.
15. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* avr 2014;63(4):567-77.
16. Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, Frost K, Zachos M, Muise A, et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2013;56(5):512-8.
17. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaefferbeke T, Taïeb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol.* nov 2009;161(5):1081-8.
18. Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* sept 2009;22(3):841-4.
19. Sfikakis PP, Kollias G. Tumor necrosis factor biology in experimental and clinical arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2003;15(4):380-6.
20. Palucka AK, Blanck J-P, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 mars 2005;102(9):3372-7.
21. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* févr 2007;143(2):223-31.
22. Aeberli D, Seitz M, Jüni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2005;44(2):172-5.
23. Balato A, La Bella S, Gaudiello F, Balato N. Efalizumab-induced guttate psoriasis. Successful management and re-treatment. *J Dermatol Treat.* 2008;19(3):182-4.
24. Firmin D, Roguedas AM, Lemasson G, Abgrall JF, Misery L. Eczematous dermatosis and thrombocytosis induced by efalizumab: two new side effects. *Dermatol Basel Switz.* 2008;217(3):203-6.

Capsule summary

- Psoriasiform eruption under anti-TNF α is a classical side effect of these biologics, which can lead to treatment discontinuation.
- SCORESPA is a useful tool for grading the severity of psoriasiform eruption under anti-TNF α .
- Inflammatory bowel disease patients show greater risk to develop severe psoriasiform eruption with scalp and skin folds involvement.

Abbreviations and acronyms

ADA: Adalimumab

Anti-IL12/IL-23: anti-interleukin 12 and 23

Anti-TNF α : anti-tumor necrosis factor alpha

CNIL: Commission Nationale Informatique et Libertés

CXCL9/10: chemokine ligand 9/10

CXCR3: chemokine ligand 3 receptor

IBD: Inflammatory bowel disease

IFN α : interferon alpha

IFX: Infliximab

IR: Inflammatory rheumatism

OR: odd ratio

pDC: plasmacytoid dendritic cell

PPK: palmoplantar keratoderma

PPP: palmoplantar pustulosis

SAPHO: Synovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Osteitis

Th: T helper

TNF α : tumor necrosis factor alpha

Figure 1: Severity score of psoriasiform eruption under anti-TNF α

A- Psoriasiform plaques; B- Skin fold lesion; C- Palmoplantar keratoderma; D- Generalized pustulosis; E- Scalp lesion; F- Palmoplantar pustulosis



Table 1: Description of clinical features of severity grade

BSA: body surface area

Clinical subtypes	Grade 1	Grade 2
Palmoplantar Keratoderma (PPK)	Limited to one area, predominantly on pressure points	Generalized and marked keratoderma affecting all parts of the palms and/or soles
Palmoplantar Pustulosis (PPP)	Limited to one area (thenar or hypothenar of the hands, or arch of the foot)	Generalized pustulosis affecting all parts of the palms and/or soles
Skin folds	Erythema	Marked erythema, linear erosions, fissure, exudation, maceration and crusting
Psoriasiform plaques	<10% BSA + erythema and thin scales	>10% BSA + marked plaque elevation, erythema and scaling
Scalp lesions	Erythema and squames, no alopecia	Erythema, hyperkeratosis with crusting and exudation, alopecia
Pustulosis	Localized	Generalized

Table 2: Patients characteristics

No. of patients	83
Age (years):mean (range)	39 (18-75)
Sex	
Female	47 (56.6%)
Male	36 (43.4%)
Weight (kilogrammes): mean (range)	68.7 (46-109)
Personal or family history of psoriasis	
yes	23 (27.7%)
Personal history	14 (16.9%)
Family history	2 (2.4%)
Personal and family history	7 (8.4%)
no	55 (66.3%)
missing data	5 (6%)
Personal history of atopy/drug reaction	
yes	18 (21.7%)/ 17 (20.5%)
no	59 (71.1%)/ 60 (72.3%)
missing data	6 (7.2%)/ 6 (7.2%)
BMI: mean (range)	24.8 (17-36)
Smoking	
yes	33 (39.8%)
no	39 (47%)
missing data	11 (13.2%)
Hypertension	
yes	13 (15.7%)
no	64 (77.1%)
missing data	6 (7.2%)
Dyslipidemia	
yes	7 (8.4%)
no	70 (84.3%)
missing data	6 (7.2%)
Underlying disease	
Inflammatory bowel disease (IBD)	
Crohn disease	31 (37.3%)
Ulcerative colitis	12 (14.5%)
Inflammatory Rheumatism disease (IR)	
Ankylosing spondylitis	24 (28.9%)
Rheumatoid arthritis	11 (13.3%)
Psoriatic arthritis	6 (7.2%)
Cutaneous psoriasis	7 (8.4%)
Others	9 (10.8%)
Psoriasiform eruption subtype	
Psoriasiform plaques	59 (71.1%)

Skin fold eruption	35 (42.2%)
Scalp lesions	26 (31.3%)
Palmoplantar keratoderma	14 (16.9%)
Palmoplantar pustulosis	16 (19.3%)
Generalized pustulosis	13 (15.7%)
Biopsy of psoriasiform eruption	
Yes	52 (62.7%)
No	25 (30.1%)
Missing data	6 (7.2%)
Anti-TNF α inhibitor	
Infliximab	43 (51.8%)
Adalimumab	22 (26.5%)
Etanercept	16 (19.3%)
Golimumab	2 (2.4%)
Concomitant therapies	
yes	43 (51.8%)
no	39 (47%)
missing data	1 (1.2%)
Delay between anti-TNF α and onset of psoriasiform eruption (months): mean (range)	18.5 (0-148)
Infliximab	26.5 (0-148)
Adalimumab	7.2 (2-22)
Etanercept	15 (0-108)
Golimumab	6(4-8)

Table 3 : Intra-observer and inter-observer concordance index

	Intra-Observer		Inter-Observer
Observer	Kappa coefficient (K) (95% CI)	Observer	Kappa coefficient (K) (95% CI)
Palmoplantar Keratosis			
A-A	0.87 (0.74-1.00)	A-B	0.76 (0.58-0.94)
B-B	0.83 (0.67-0.98)	A-C	0.64 (0.45-0.82)
C-C	0.80 (0.63-0.97)	B-C	0.64 (0.44-0.83)
Palmoplantar Pustulosis			
A-A	0.79 (0.57-1.00)	A-B	0.79 (0.58-1.00)
B-B	0.88 (0.74-1.00)	A-C	0.48 (0.20-0.76)
C-C	0.81 (0.65-0.97)	B-C	0.61 (0.39-0.84)
Psoriasiform Plaques			
A-A	0.90 (0.79-1.00)	A-B	0.89 (0.78-1.00)
B-B	0.86 (0.73-0.99)	A-C	0.74 (0.57-0.90)
C-C	0.86 (0.72-0.99)	B-C	0.80 (0.66-0.94)
Scalp lesions			
A-A	0.86 (0.72-0.99)	A-B	0.88 (0.77-0.98)
B-B	0.92 (0.82-1.00)	A-C	0.83 (0.71-0.95)
C-C	0.89 (0.76-1.00)	B-C	0.85 (0.73-0.97)
Skin folds lesions			
A-A	0.84 (0.71-0.97)	A-B	0.80 (0.67-0.93)
B-B	0.73 (0.57-0.90)	A-C	0.74 (0.60-0.88)
C-C	0.80 (0.66-0.95)	B-C	0.65 (0.49-0.81)
Generalized pustulosis			
A-A	0.34 (0.11-0.61)	A-B	0.59 (0.26-0.72)
B-B	0.39 (0.14-0.64)	A-C	0.52 (0.06-0.98)
C-C	0.64 (0.36-0.93)	B-C	0.56 (0.31-0.82)

Table 4 : Characteristics of patients with photographs

No. of patients	55
Age (years):mean(range)	42.4 (18-72)
Sex	
Female	32 (58.2%)
Male	23 (41.8%)
Underlying disease	
Inflammatory bowel disease (IBD)	
Crohn disease	25 (45.5%)
Ulcerative colitis	11 (20%)
Inflammatory rheumatism disease (IR)	
Ankylosing spondylitis	16 (29.1%)
Rheumatoid arthritis	4 (7.3%)
Psoriatic arthritis	6 (10.9%)
Cutaneous psoriasis	6 (10.9%)
Others	3 (5.5%)
Psoriasiform eruptions	
Psoriasiform plaques	38 (69.1%)
Grade 1	28 (73.7%)
Grade 2	10 (26.3%)
Skin fold eruption	26 (47.3%)
Grade 1	11 (42.3%)
Grade 2	15 (57.7%)
Scalp lesions	21 (38.2%)
Grade 1	11 (52.4%)
Grade 2	10 (47.6%)
Palmoplantar keratoderma	17 (30.9%)
Grade 1	14 (82.4%)
Grade 2	3 (17.6%)
Palmoplantar pustulosis	10 (18%)
Grade 1	4 (40%)
Grade 2	6 (60%)
Generalized pustulosis	9 (16.4%)
Grade 1	4 (44.4%)
Grade 2	5 (55.6%)
Anti-TNF α inhibitor	
Infliximab	29 (52.7%)
Adalimumab	18 (32.7%)
Etanercept	7 (12.7%)
Golimumab	1 (1.8%)

DISCUSSION

CONCLUSION

I. L'originalité

Cette étude réalisée chez des patients présentant une réaction psoriasiforme est originale car elle réunit des patients suivis en Gastro-entérologie, en Rhumatologie, en Médecine Interne et en Dermatologie. Chaque patient a été vu en consultation par un dermatologue expérimenté. Ce travail a permis de rassembler une cohorte de 83 patients, il s'agit donc de la plus grande cohorte de patients présentant une réaction psoriasiforme sous anti-TNF α . De cette cohorte de patients suivis pour des pathologies inflammatoires digestives, rhumatismales ou cutanées traitées par anti-TNF α , 6 types d'éruption psoriasiforme ont été décrites :

- plaque psoriasiforme
- pustulose palmoplantaire
- kératodermie palmoplantaire
- atteinte du cuir chevelu
- atteinte des plis
- pustulose généralisée

L'analyse des 55 patients ayant eu des photographies lors des consultations en Dermatologie par 3 dermatologues à 15 jours d'intervalle a permis de classer chaque type de réaction psoriasiforme selon leur sévérité. Un score de sévérité nommé SCORESPA a permis de relier la sévérité des lésions à la pathologie sous-jacente. Ce travail est donc original car il permet de mettre en évidence que les pathologies inflammatoires digestives traitées par anti-TNF α présentent plus souvent des réactions du cuir chevelu et des plis et elles sont plus sévères. Cette étude permet ainsi de mieux définir une éruption psoriasiforme dite sévère basée sur une description clinique précise des lésions et pas seulement sur l'importance de la surface cutanée touchée comme cela est décrit dans la littérature.

II. Les limites

Cette étude est rétrospective et monocentrique. Un des biais de ce travail est que les patients sont adressés par les spécialistes qui les suivent, donc il est possible que seules les réactions psoriasiformes sévères soient vues par les dermatologues.

Egalement les photographies évaluées par les 3 dermatologues à 2 reprises dépendent de la qualité des clichés réalisés au cours de la consultation. Par exemple, il est possible que seules les lésions sévères aient été photographiées. Certaines caractéristiques cliniques des éruptions psoriasiformes restent parfois difficiles à apprécier comme la surface cutanée atteinte ou

l'évaluation de la présence de pustules, notamment pour distinguer kératodermie et pustulose palmoplantaire.

Enfin il s'agit d'un effet secondaire rare sous anti-TNF α , donc la taille de chaque échantillon de sous-type de sévérité est limitée. De ce fait la puissance statistique est moins forte.

III. Conclusion

Cette étude est originale et unique. Elle apporte une définition plus précise de la clinique des réactions psoriasiformes sous anti-TNF α et une classification selon leur sévérité. Elle permettra donc aux cliniciens une meilleure évaluation de leurs patients afin de faciliter leur décision thérapeutique. Cependant pour renforcer la puissance statistique, le recueil de données doit être poursuivi. Par ailleurs il serait important d'évaluer ce score dans la pratique quotidienne et son apport pour faciliter la prise de décision thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. DeLeo AB, Shiku H, Takahashi T, John M, Old LJ. Cell surface antigens of chemically induced sarcomas of the mouse. I. Murine leukemia virus-related antigens and alloantigens on cultured fibroblasts and sarcoma cells: description of a unique antigen on BALB/c Meth A sarcoma. J Exp Med. 1 sept 1977;146(3):720-34.
2. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. sept 1975;72(9):3666-70.
3. Rhumatologie - revmed [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2004/RMS-2464/23456>
4. Remicade, INN-infliximab - WC500050888.pdf [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
5. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française - Anti-TNF_V_Goeb.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: http://sfr.larhumatologie.fr/rc/rhumatologie/nws/News/2013/sfr-20131022-095444-073/src/nws_summary/fr/Anti-TNF_V_Goeb.pdf
6. adalimumab_maj_2011_dp.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: https://www.getaid.org/images/outils/adalimumab_maj_2011_dp.pdf
7. Le golimumab - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 5 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-golimumab.html>
8. Simponi, INN-golimumab - WC500052368.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
9. Cimzia, INN-certolizumab pegol - WC500069763.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
10. Enbrel, INN-etanercept - WC500027361.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
11. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. févr 2010;69(2):400-8.
12. Laharie D. Previous cancer and/or lymphoma in patients with refractory IBD--pro: anti-TNF or immunosuppressive treatment. Dig Dis Basel Switz. 2014;32 Suppl 1:116-21.

13. Sousa P, Allez M. Complications of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* juill 2015;31(4):296-302.
14. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2014;23(7):735-44.
15. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 1 nov 2013;7(10):769-79.
16. Vereza MM, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Porta A, Fonseca E. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother.* janv 2004;38(1):54-7.
17. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* févr 2007;143(2):223-31.
18. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* août 2005;52(8):2513-8.
19. Seneschal J, Lepreux S, Bouyssou-Gauthier M-L, Héliot-Hosten I, Economu A, Dehais J, et al. Psoriasiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(1):77-80.
20. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaefferbeke T, Taïeb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol.* nov 2009;161(5):1081-8.
21. Richette P, Viguier M, Bachelez H, Bardin T. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a class effect? *J Rheumatol.* févr 2007;34(2):438-9.
22. English PL, Vender R. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg.* févr 2009;13(1):40-2.
23. Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* sept 2009;22(3):841-4.
24. Palucka AK, Blanck J-P, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 mars 2005;102(9):3372-7.
25. Aeberli D, Seitz M, Jüni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2005;44(2):172-5.
26. Qin JZ, Chaturvedi V, Denning MF, Choubey D, Diaz MO, Nickoloff BJ. Role of NF-kappaB in the apoptotic-resistant phenotype of keratinocytes. *J Biol Chem.* 31 déc 1999;274(53):37957-64.

27. Ma H-L, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum.* févr 2010;62(2):430-40.
28. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat.* 2009;20(2):100-8.
29. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2012;9(9):496-503.
30. Balato A, La Bella S, Gaudiello F, Balato N. Efalizumab-induced guttate psoriasis. Successful management and re-treatment. *J Dermatol Treat.* 2008;19(3):182-4.
31. Firmin D, Roguedas AM, Lemasson G, Abgrall JF, Misery L. Eczematous dermatosis and thrombocytosis induced by efalizumab: two new side effects. *Dermatol Basel Switz.* 2008;217(3):203-6.
32. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* avr 2014;63(4):567-77.
33. Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, Frost K, Zachos M, Muise A, et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2013;56(5):512-8.
34. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mai 2009;29(9):921-7.
35. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* juill 2003;125(1):32-9.
36. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med.* 6 nov 2000;192(9):1353-64.
37. Casiano CA, Tan EM. Recent developments in the understanding of antinuclear autoantibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* déc 1996;111(4):308-13.
38. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 4 mai 2002;359(9317):1541-9.

39. Sakai T, Kawaguchi M, Ishizawa S, Kaji T, Kitagawa K, Koizumi F. Histological features of palatine tonsils in pustulosis palmaris et plantaris: a morphometric study. *Pathol Int.* mars 1994;44(3):186-93.
40. Teranishi Y, Mizutani H, Murata M, Shimizu M, Matsushima K. Increased spontaneous production of IL-8 in peripheral blood monocytes from the psoriatic patient: relation to focal infection and response to treatments. *J Dermatol Sci.* juill 1995;10(1):8-15.
41. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 15 juill 2008;59(7):996-1001.
42. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc.* août 2012;87(8):739-45.
43. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez null, Diaz-Lagares C, Cuadrado M-J, Khamashta MA, BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev.* janv 2010;9(3):188-93.
44. Wiik A. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2008;20(1):35-9.
45. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2008;37(6):381-7.
46. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R545-51.
47. Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: direct and indirect evidence for a possible association with infections. *Ann Rheum Dis.* avr 2002;61(4):358-61.
48. Wendling D, Biver-Dalle C, Vidon C, Prati C, Aubin F. Lichen planus under anti TNF therapy for ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mars 2013;80(2):227-8.
49. Barrientos N, García-Sánchez S, Domínguez JD. Letter: Lichenoid eruption induced by etanercept. *Dermatol Online J.* juill 2012;18(7):15.
50. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard J-P, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2009;48(8):883-6.
51. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatol Basel Switz.* 2003;206(4):388-90.
52. Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. [Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF-alpha therapy]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* janv 2010;137(1):64-71; quiz 63, 78-9.

53. Guerin M, Haettich B, Bara C, Artru L, Prophette B, Célérier P, et al. Lupus attributable to anti-TNF therapy and revealed by interstitial granulomatous dermatitis. *Rheumatol Int.* sept 2012;32(9):2937-40.
54. Tauber M, Buche S, Reygagne P, Berthelot J-M, Aubin F, Ghislain P-D, et al. Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol.* juin 2014;70(6):1146-9.
55. Ferran M, Calvet J, Almirall M, Pujol RM, Maymó J. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents: Report of five cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* avr 2011;25(4):479-84.
56. Le Bidre E, Chaby G, Martin L, Perrussel M, Sassolas B, Sigal M-L, et al. [Alopecia areata during anti-TNF alpha therapy: Nine cases]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2011;138(4):285-93.
57. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* août 2013;7(7):517-24.
58. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2011;34(11-12):1318-27.
59. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* févr 2009;68(2):209-15.
60. Rahier J-F, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* déc 2010;8(12):1048-55.

ANNEXE

Questionnaire de recueil de données des réactions psoriasiformes sous anti-TNF α

Nom du patient : _____ Prénom : _____ Sexe : M
F
Date de naissance : _____

Poids : _____ Taille : _____ BMI : _____
Tour de taille (cm) : _____

HTA :
☐ Oui Traitement :
☐ Non

Dyslipidémie :
☐ Oui Traitement :
☐ Non

Tabac :
☐ Oui Nombre de PA :
☐ Non

Service/Spécialité :
☐ Rhumatologie
☐ Hépatogastroentérologie
☐ Médecine interne
☐ Dermatologie

Pathologie justifiant le traitement par AntiTNFalpha :

- ☐ Spondylarthrite ankylosante
- ☐ Polyarthrite rhumatoïde
- ☐ Rhumatisme psoriasique
- ☐ Maladie de Crohn
- ☐ Rectocolite hémorragique
- ☐ Psoriasis cutané
- ☐ Autres :

AntiTNFalpha :

- ☐ Remicade
 - ☐ 3 mg/ kg / 8 semaines
 - ☐ 5 mg/kg / 8 semaines
 - ☐ 10 mg/kg / 8 semaines
- ☐ Humira
 - ☐ 40 mg/ 2 semaines
 - ☐ 40 mg/ 1 semaine
- ☐ Enbrel
 - ☐ 25 mg x 2/ 1 semaine
 - ☐ 50 mg/ 1 semaine
 - ☐ 50 mg x 2/ 1 semaine

☐ Traitements associés

- AINS
- Corticoïdes Posologie :
- Méthotrexate Posologie :
- Metoject Posologie :
- Imurel Posologie :
- Autres :

Date de début du traitement par anti TNFalpha sous lequel les lésions cutanées sont apparues :

Délai d'apparition des lésions cutanées depuis le début de l'antiTNFalpha en cause (en mois) :

Principaux antécédents personnels :

- Psoriasis
 - Oui
 - Non
- Atopie
 - Oui
 - Non
- Réactions médicamenteuses
 - Oui
 - Non

Antécédents familiaux :

- Psoriasis
 - Oui
 - Non
- Atopie
 - Oui
 - Non
- Réactions médicamenteuses
 - Oui
 - Non

Atteintes cutanées autres :

Phototype : Peau claire (I, II) Peau intermédiaire (III, IV) Peau noire (V, VI)

Episode infectieux les jours précédents l'éruption :

- Oui
- Non

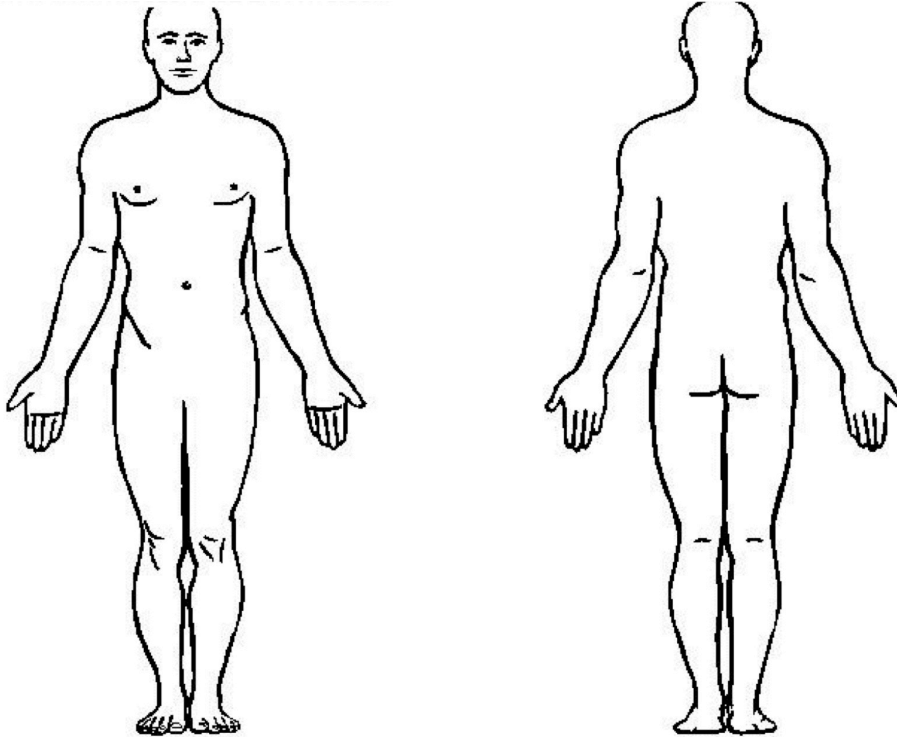
Episode traumatique dans le mois précédent l'éruption :

- Oui
- Non

Retentissement des lésions cutanées sur la vie quotidienne :

- ☐ Pas de retentissement
- ☐ Peu de retentissement
- ☐ Gêne fonctionnelle
- ☐ Volonté d'arrêter le traitement par antiTNFalpha
- ☐ Pas de volonté d'arrêter le traitement par antiTNFalpha

Localisation :



Manifestation articulaire associée à l'éruption :

- ☐ Oui
- ☐ Non

Type d'atteinte cutanée (non exclusif) :

- ☐ Kératodermie palmoplantaire
- ☐ Pustulose palmoplantaire
- ☐ Psoriasis inversé, intertrigo
- ☐ Psoriasis cuir chevelu
- ☐ Plaques érythématopapuleuses
- ☐ Pityriasis rosé de Gilbert
- ☐ Pustulose amicrobienne
- ☐ Autres :

Numéro photo :

Biopsie cutanée :

- ☐ Faite
- ☐ Non faite

Numéro biopsie :

Résultats de la biopsie :

- ☐ Pattern psoriasiforme seul
- ☐ Pattern spongiforme seul
- ☐ Pattern lichénoïde seul
- ☐ Pattern psoriasiforme avec spongiose
- ☐ Pattern spongiforme avec lichénification
- ☐ Nécrose kératinocytaire : oui non
- ☐ Hyperkératose : oui non
 - Orthokératose : oui non
 - Parakératose : oui non
- ☐ Infiltrat dermique
 - Discret
 - Modéré
 - Marqué ou abondant

 - Lymphocytaire
 - Polynucléaires neutrophiles
 - Polynucléaires éosinophiles
 - Plasmocytaire
 - Histiocytaire (cellules géantes)
- ☐ Atteinte des annexes
- ☐ Atteinte des fibres élastiques
- ☐ Pustules : oui non
 - Spongiforme : oui non

Prise en charge :

1) Arrêt de l'antiTNFalpha

- ☐ Oui
 - Switch pour un autre antiTNFalpha :
 - Oui Lequel :
 - Non
 - Switch pour autre traitement :
 - Oui Lequel :
 - Non
- ☐ Non
 - Posologie identique
 - Diminution de la posologie

2) Traitement symptomatique

- ☐ Dermocorticoïdes
- ☐ UV
- ☐ Rétinoïdes
- ☐ Immunosuppresseurs
 - Ciclosporine
 - Méthotrexate
 - Autre :

Evolution de la réaction cutanée :

- ☐ Amélioration
 - Complète
 - Incomplète
 - Aucune

Délai de rémission en semaines :

Persistance malgré traitements, autonomisation :

- Oui
- Non