

**UNIVERSITE DE PICARDIE Jules Verne**

Année universitaire 2015-2016

Numéro de thèse 2016-54

**REACTIONS CUTANÉES PARADOXALES SOUS ANTI TNF $\alpha$  EN  
POPULATION PÉDIATRIQUE AU CHU D'AMIENS**

Diplôme d'Etat au titre de docteur en médecine

DES de dermatologie

Soutenance le 6 juin 2016

Maëlle TERROM

Présidente du jury : Madame le Professeur Catherine LOK

Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Monsieur le Professeur Bernard BOUDAILLIEZ

Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Ali DADBAN



## **DEDICACES**

### **A MA PRESIDENTE DE JURY**

Madame le Professeur Catherine LOK  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Dermatologie-Vénérologie)  
Assesseur du 3<sup>ème</sup> cycle  
Chef du Service de Dermatologie  
Chef du Pôle des 5 Sens

*Merci de m'avoir acceptée au sein de votre service. Je suis honorée de votre présidence pour mon travail de thèse et vous adresse mon profond respect.*

### **A MES JUGES**

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Rhumatologie)  
Chef du service de Rhumatologie  
Pôle "Autonomie"

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je suis honorée de votre présence et je vous adresse l'expression de ma considération respectueuse.*

Monsieur le Professeur Bernard BOUDAILLIEZ  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Pédiatrie)  
Pôle "Femme - Couple - Enfant"  
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Je vous remercie d'être présent ce jour dans mon jury de thèse. Je vous adresse l'expression de ma considération respectueuse.*

Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
(Pédiatrie)  
Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent"  
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

*Je vous remercie d'avoir permis la réalisation de cette étude, fruit de la collaboration de nos deux services. Je suis honorée de votre présence dans mon jury pour juger ce travail de thèse.*

**A MON DIRECTEUR DE THESE**

Monsieur le Docteur Ali DADBAN  
Praticien Hospitalier  
(Dermatologie)  
Pôle des 5 sens

*Merci Ali de m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant. Je te remercie pour ce que tu m'as appris pendant mon internat. Je t'adresse ma sincère reconnaissance.*

## REMERCIEMENTS

Merci à mes parents Anne et Jean-Claude, à ma sœur Solenn et mon frère Glen. Grandir parmi vous a été une belle rampe de lancement dans la vie.

Merci à Glen et Hélène (bientôt l'autre thésée de la famille !) pour Wandrille mon petit neveu. Vivement qu'on découvre la/le nouveau Terrom annoncé(e) pour août.

Mémé et Pépé Laot : je rends hommage à leur générosité et à leur bon sens de paysans bretons. Je pense aussi à Pépé et Mémé Quinou. Savoir d'où l'on vient permet de savoir où l'on va.

Je remercie mes cousins et cousines, mes oncles et tantes avec qui j'ai grandi. Olivier Stephan, complice de fous rires : notre famille peut être tellement drôle, parfois à son insu.

Je remercie la vie pour ma rencontre avec Florie Dhaille. Au-delà de tout ce que tu m'as appris en dermatologie, tu incarnes une nouvelle manière d'être médecin. Tu es une amie chère.

Merci à Clotilde d'être mon amie depuis si longtemps. J'aime cette sorte d'émulation entre nous. Nous trouverons la lumière. A Cuba ?

Lucie Grynberg : jours heureux de notre rencontre dans le service B12 de St Quentin. Les brancardiers nous avaient élues internes les plus drôles de l'hôpital. Tu m'as apporté beaucoup.

Merci Maryam Assem pour cette amitié indéfectible. Vivement la fin de la période des thèses pour que nous repartions en voyage.

Merci Agathe et Julien (bientôt Bidule!), Xav et Jess et mini Zoé. Vous êtes comme une famille pour moi. Nous n'irons plus au Bissap...

Les cons de Guyane, Louise, Jim et Diane! Vous m'êtes plus chers que l'or que j'en ai rapporté. Gladys et Jérèm (mention spéciale blagues potaches).

Fino, même si le temps nous a petit à petit séparées, nous resterons l'une pour l'autre quelqu'un d'important. Nous pourrions rattraper le temps perdu.

Pauline Zéo : tu bachotais l'agrèg, je révisais la D4. Tu as été comme un air frais cette année-là. Pourvu qu'il y ait encore des soirées magiques dont nous avons le secret.

Mes co-internes chéris : Thomas, Camille (acceptes-tu cette rose ?), Fanette, Fanny, Inès, Eva. Vous êtes beaux, vous êtes drôles, vous êtes compétents. Tout ce que les autres spécialités nous envient. Mention spéciale à Anne-Sophie Dillies : tu es parfois une sale gosse, mais je serai toujours ton amie.

Merci à mes co-internes plus vieux et mes anciennes chefs de cliniques : Florian, Juliette et Audrey, Charlotte, Lilia, Anne, Angèle, Fanny. Vous avez toujours été bienveillants.

Merci à Guillaume Chaby. Ta perspicacité quotidienne force le respect.

Merci à Jean-Philippe Arnault, de plus loin le plus drôle de nos PH. Merci pour ce que tu m'as appris.

Merci Lucile Barcat pour ces soirées filles qui ont fait du bien.

Merci au service de dermatologie d'Amiens pour ces années passées avec vous : Patricia, Laurence, Dodo et Béa mes deux mamans, l'ensemble des secrétaires, les aides soins et les infirmières (Marie, Hélo, Véro) avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Merci à Gérard : ton aide a été précieuse pour cette thèse.

Merci au service de dermatologie de Cayenne, mon dernier semestre restera gravé dans ma mémoire. Merci au Professeur Couppié, Dominique Sainte-Marie, Julie Dufour, notre chef de choc Emilie Sambourg. Merci aux infirmières et aux aides-soignantes qui m'ont initiée aux subtilités de la vie guyanaise. Merci à Téléphor.

Merci aux dermatologues que j'ai eu la chance de remplacer : Caroline, Laetitia, Esther, Anne. Carole, Charlotte et Adina. Merci pour votre confiance et votre bienveillance.

Je repense aussi aux PH rencontrés aux détours des premiers stages: Olesia Damaschin, Isabelle Quentin et bien-sûr Yves Turc, toujours plein de bons conseils.

Devenir dermatologue était mon rêve d'externe, grâce au service de dermatologie de Nantes. Avoir côtoyé le Professeur Stalder, Sébastien Barbarot, Muriel Hello, Carole Poiraud a fait naître ma vocation. Merci à eux.

Merci à mes amis d'externat. Même si nous nous sommes perdus de vue, vous avez été importants. Merci à Yasmine. Je sais ce que je te dois.

Merci à Julien-Ponytail salon de coiffure de m'avoir rendue plus belle.

Merci aux patients que j'ai eu la chance de soigner, et à ceux que je soignerai à l'avenir.

Merci à moi, enfin, pour avoir tenu bon toutes ces années.

*Dog days are over – Florence + the Machine*

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	<b>9</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>10</b>
<b>I.INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>II.MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>13</b>
II.1 Nature de l'étude .....	13
II.2 Lieu de l'étude .....	13
II.3 Objectif primaire .....	13
II.4 Objectifs secondaires .....	13
II.5 Critères d'inclusion .....	13
II.6 Recueil de données .....	13
II.7 Analyses statistiques .....	13
II.8 Evaluation de l'imputabilité .....	13
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>14</b>
III. 1 Données épidémiologiques .....	14
III. 2 Stratégie thérapeutique .....	15
III. 3 Imputabilité .....	15
III. 4 Dosage des anticorps anti nucléaires .....	15
Tableau 1 .....	16
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>18</b>
IV.1 Comparaison des données de notre étude avec celles de la littérature .....	18
IV.2 Hypothèses physiopathologiques des réactions paradoxales psoriasiformes .....	21
IV.3 Hypothèses physiopathologiques des réactions paradoxales eczématiformes .....	22
IV.4 Anticorps antinucléaires et anti TNF $\alpha$ .....	22
IV.5 Traitements immunomodulateurs associés aux anti TNF $\alpha$ .....	23
IV.5 Limites de notre étude .....	23
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>24</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>25</b>

## **ABREVIATIONS**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

DIM : Département d'Information Médicale

DLQI : Dermatology Life Quality Index

GETAID : Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif

IC à 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

PASI : Psoriasis Area Severity Index

RCH : Rectocolite Hémorragique

RSS : Résumé de Sortie Standardisé

TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha



## RESUME

**Introduction :** Les anti TNF $\alpha$  ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. Leur prescription à grande échelle a permis de décrire une nouvelle classe d'effet indésirable, dit paradoxal. La plupart de ces réactions paradoxales sont cutanées. Peu de données sont disponibles en population pédiatrique concernant la survenue d'effets cutanés paradoxaux sous biothérapie. Notre étude s'intéressait aux cas de réactions paradoxales cutanées survenues parmi la cohorte d'enfants sous anti TNF $\alpha$  suivis au CHU d'Amiens.

**Matériels et méthodes :** Nous avons étudié de manière rétrospective les motifs de consultation en dermatologie des patients traités par anti TNF $\alpha$  par le service de pédiatrie entre 2010 et 2015. Nous avons inclus dans notre étude les enfants ayant développé une réaction psoriasiforme et eczématiforme depuis l'introduction du biomédicament. Nous avons étudié pour chaque cas les caractéristiques de l'éruption, le délai de l'apparition de celle-ci par rapport à l'introduction de l'anti TNF $\alpha$ , l'efficacité de celui-ci sur la maladie initiale. Nous avons recherché les antécédents familiaux et personnels de maladie inflammatoire cutanée et d'atopie. L'imputabilité était évaluée par le dermatologue expert consulté. Nous nous sommes intéressés aux traitements employés pour traiter ces réactions cutanées paradoxales et leur efficacité.

**Résultats :** Neuf enfants (12,3%) ont développé un effet cutané paradoxal sur 73 enfants traités par biothérapie. L'âge moyen au diagnostic de la maladie initiale était de 10,1 ans et de 12,7 ans au moment de la consultation en dermatologie. Sept étaient traités pour une maladie de Crohn, un pour une recto-colite hémorragique et un pour un rhumatisme psoriasique. Le délai moyen entre l'introduction de l'anti TNF $\alpha$  et l'apparition des symptômes était de 10,3 mois, alors que la maladie initiale était bien contrôlée pour 7 enfants. Il y a eu 2 réactions psoriasiformes et 7 réactions eczématiformes. L'imputabilité de l'anti TNF $\alpha$  était probable dans 5 cas et forte pour les 4 autres. L'atopie était retrouvée dans les antécédents personnels pour 7 patients. Le traitement local permettait la résolution de l'éruption dans 6 cas. Le méthotrexate à faible dose était introduit pour traiter une réaction eczématiforme sévère. Dans un autre cas, la biothérapie était arrêtée sur décision parentale, en raison de la réaction cutanée paradoxale. La dernière patiente n'était pas compliant au traitement local, permettant la poursuite évolutive des lésions cutanées sous anti TNF $\alpha$ .

**Conclusion :** Notre étude permet de rendre compte de la fréquence non négligeable d'effets cutanés paradoxaux sous biothérapie. Les enfants aux antécédents d'atopie semblent être plus susceptibles de développer une réaction eczématiforme. L'âge moyen à l'introduction de la biothérapie semble être plus jeune dans notre étude que parmi les patients traités anti TNF $\alpha$ . Ces données doivent être consolidées par des études prospectives à plus grande échelle.

## SUMMARY

**Introduction:** Treatment of chronic inflammatory diseases has been revolutionized since the advent of biologicals, notably TNF- $\alpha$  inhibitors. Their large-scale use has permitted the description of a new class of side effects, namely paradoxical reactions. Most of these reactions are cutaneous. Few data are available on paradoxical cutaneous side effects in children treated by biologicals. Our study describes cutaneous paradoxical side effects among children treated by TNF- $\alpha$  inhibitors in Amiens University Hospital.

**Material and methods:** We reviewed the medical records of children treated by TNF- $\alpha$  inhibitors who were seen in the department of dermatology between 2010 and 2015. Patients who developed eczematiform or psoriasiform lesions while on biologicals were included. We recorded the age at onset of the underlying disease, and the age at the time of dermatological assessment. Features of the skin eruption, the time between start of anti TNF- $\alpha$  and rash, efficacy of the biological for treatment of the initial chronic inflammatory disease, and family history of psoriasis, eczema or atopic diathesis were recorded. The causality of the drug, as assessed by the dermatologist, was noted. The treatment in each case was recorded.

**Results:** Among 73 children treated by TNF- $\alpha$  inhibitors, nine (12.3%) developed a cutaneous side effect identified as paradoxical. Mean age at onset of the underlying disease was 10.1 years, and 12.7 at the time of dermatological referral. Seven were treated for Crohn's disease, one for ulcerative colitis and one for psoriatic arthritis. The mean duration between the prescription of the biological and skin lesions was 10.3 months. In seven children, the TNF- $\alpha$  inhibitor was considered effective for the inflammatory disease being treated. There were 2 psoriasiform and 7 eczematiform skin reactions. The causality of the biologic agent was considered probable in 5 cases, and strong in the other 4. Personal atopic diathesis was recorded in seven patients. Local treatment was effective in 6 cases. Low-dose methotrexate was introduced to treat severe eczematiform eruption in a patient. In one case, the parents decided to stop the biological due to severe skin involvement. One patient was not compliant with topical treatment, and her lesions persisted on TNF inhibitor.

**Conclusion:** Our study describes paradoxical cutaneous effects of TNF $\alpha$  inhibitors in the pediatric population. Atopic diathesis seems frequent in children with eczematiform reactions. Mean age at start of the TNF- $\alpha$  inhibitor seems lower in our patients than in all children on this therapeutic class. Our findings need to be verified on a prospective basis.

## I. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques, en particulier digestives ou rhumatismales, ont longtemps été cause d'une morbidité importante, voire mortalité. Leur pronostic a été révolutionné depuis l'apparition des biothérapies.

L'équipe de Feldmann a été la première à mettre en évidence un taux élevé de tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  dans les tissus synoviaux des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (1). Cette équipe a prouvé que le TNF $\alpha$  initiait la production d'autres interleukines (IL) pro inflammatoires. Il a été démontré que l'inhibition du TNF- $\alpha$  diminue l'inflammation liée à sa voie (2). Le blocage du TNF $\alpha$  par des anticorps ou des récepteurs solubles s'est ensuite révélé efficace chez l'homme (3) ouvrant la voie à la prescription généralisée des anti TNF $\alpha$ .

Les effets secondaires de ces biomédicaments sont de plusieurs ordres : survenue de réactions d'hypersensibilité, un surrisque d'infections et néoplasies dû à la modulation du système immunitaire, perturbation du bilan biologique (élévation des enzymes hépatiques, apparition d'anticorps antinucléaires, diminution des lignées cellulaires) (4).

Les anti TNF $\alpha$  provoquent également des effets secondaires d'un genre nouveau. Certains malades recevant l'anti TNF $\alpha$  pour une maladie inflammatoire (par exemple une polyarthrite rhumatoïde) vont développer une nouvelle maladie inflammatoire pour laquelle cet anti TNF $\alpha$  est également indiqué (par exemple une maladie de Crohn) (5). Cette classe d'effet indésirable est appelée paradoxale.

Les effets indésirables cutanés des anti TNF $\alpha$  sont nombreux et bien décrits depuis la généralisation de la prescription des biothérapies. On a vu ainsi survenir sous traitement des cas de psoriasis, d'eczéma, de vascularite, d'hidradénite suppurée ou de sarcoïdose (6). Les anti-TNF $\alpha$  sont utilisés dans le traitement de toutes ces dermatoses, avec des niveaux de preuve très élevés pour le psoriasis, moins élevés pour l'hidradénite suppurée, et de petites séries pour le reste. Il s'agit donc bien d'effets paradoxaux.

L'imputabilité des biothérapies dans ces réactions paradoxales cutanées se base sur une physiopathologie compatible, portée par l'existence de plusieurs cas publiés, ainsi que par la guérison à l'arrêt de l'anti TNF $\alpha$  avec un fort taux de récurrence en cas de réintroduction.

Les réactions cutanées paradoxales ont été décrites chez l'adulte avec chacun des cinq anti TNF $\alpha$  commercialisés (7–9), suggérant donc un effet de classe. La persistance ou la récurrence des lésions cutanées malgré un switch par une autre molécule anti TNF $\alpha$ , bien que non systématique, est en faveur de cette hypothèse.

Seules trois molécules ont l'AMM en pédiatrie. L'infliximab (Remicade®) peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH). Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique comprenant une région hypervariable d'origine murine couplée au fragment constant d'une immunoglobuline (Ig) G humaine (4).

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal anti TNF $\alpha$  humain recombinant de type IgG. Chez l'enfant, il est utilisé dans le cadre de l'arthrite juvénile idiopathique, du psoriasis en plaques et de la maladie de Crohn (10).

L'etanercept (Enbrel®) est un récepteur soluble du TNF $\alpha$  entrant en compétition avec les récepteurs cellulaires. Il s'agit d'une protéine de fusion associant la fraction P75 du récepteur soluble

du TNF $\alpha$  avec un fragment Fc d'une IgG1 (11). En France, ses indications chez l'enfant sont l'arthrite juvénile idiopathique et le psoriasis en plaques.

Le golimumab (Simponi<sup>®</sup>) et le certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>) ne sont pas utilisés chez les enfants en France de façon courante.

L'administration d'anti TNF $\alpha$  est une pratique courante chez les enfants atteints de maladies inflammatoires chroniques. Les jeunes patients peuvent être atteints de réactions cutanées paradoxales, à la manière des adultes (12). Cependant, la littérature sur les formes pédiatriques reste peu abondante.

Il nous a donc paru utile de décrire les cas de réactions cutanées paradoxales survenues chez les enfants traités par anti TNF $\alpha$  au CHU d'Amiens.

## II. MATERIELS ET METHODES

### II.1 Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle et rétrospective, analytique et épidémiologique monocentrique.

### II.2 Lieu de l'étude

L'étude a eu lieu dans le service de dermatologie du CHU d'Amiens.

II.3 Objectif primaire : Décrire les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients atteints de dermatoses psoriasiformes ou eczématiformes survenant sous anti-TNF $\alpha$ .

### II.4 Objectifs secondaires :

a. Evaluer le délai d'apparition d'effet paradoxal, l'imputabilité du médicament, et le lien avec une introduction précoce d'anti-TNF $\alpha$ .

b. Décrire les stratégies thérapeutiques adoptées dans notre centre vis-à-vis ces dermatoses.

### II.5 Critères d'inclusion

Les patients ont été recrutés à partir des services de pédiatrie et de dermatologie du CHU d'Amiens. Les critères d'inclusion ont été :

- Etre âgé de moins de 18 ans
- Etre traité par anti TNF $\alpha$  pour une maladie inflammatoire chronique : maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, polyarthrite juvénile, uvéite, psoriasis associé ou non à un rhumatisme psoriasique
- Avoir consulté dans le service de dermatologie pour une éruption cutanée, qualifiée de paradoxale, survenue depuis l'introduction du biomédicament

### II.6 Recueil de données

Le recueil des données s'est organisé à partir de deux sources : les diagnostics codés dans les résumés de sortie standardisés (RSS) et les dispensations d'anti TNF $\alpha$  par la pharmacie.

Le département d'information médical (DIM) a fourni la liste des moins de 18 ans de 2010 à 2015 pour lesquels étaient codés le diagnostic de psoriasis, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, polyarthrite juvénile et uvéite. Il a été recherché pour chaque cas si une consultation en dermatologie au CHU d'Amiens avait été effectuée et pour quel motif.

La pharmacie de l'établissement a fourni les dispensations nominatives faites de 2010 à 2015 pour l'adalimumab (Humira®), l'infliximab (Remicade®) et l'etanercept (Enbrel®) selon les services d'hospitalisation. La liste des patients pédiatriques a été comparée à la liste issue du DIM.

### II.7 Analyses statistiques

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé la moyenne et la médiane.

### II.8 Evaluation de l'imputabilité

L'imputabilité a été évaluée par le dermatologue consulté et notifié dans chaque dossier.

### III. RESULTATS

Cent cinquante-cinq enfants ont consulté au CHU d'Amiens de 2010 à 2015 pour une pathologie inflammatoire chronique susceptible d'être traitée par biomédicament, du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2015.

Parmi eux, 73 enfants ont été traités par anti TNF $\alpha$ .

Neuf patients ont été adressés en consultation de dermatologie pour des manifestations cutanées correspondant à un effet paradoxal aux anti TNF $\alpha$  (tableau 1).

#### III. 1 Données épidémiologiques

Parmi ces 9 enfants, on dénombrait 6 jeunes filles et 3 jeunes hommes. Sept étaient traités pour une maladie de Crohn, une pour une recto-colite hémorragique et une pour un rhumatisme psoriasique, associé à un psoriasis cutané.

L'infliximab était utilisé de façon majoritaire, chez 6 patients. Deux patients étaient traités par adalimumab et un par etanercept. Trois cas étaient traités à des doses supérieures à la posologie de l'AMM. Le cas 4 recevait 7.5 mg.kg d'infliximab toutes les 8 semaines (dose standard de 5mg/kg toutes les 8 semaines) et les cas 5 et 6 recevaient une dose d'adalimumab de 80mg par semaine (dose standard de 40mg toutes les 2 semaines).

L'âge moyen à la consultation en dermatologie était de 12.7 ans (avec une médiane à 12.5 ans). Les enfants avaient entre 9 et 16 ans.

L'âge au diagnostic de la maladie initiale s'étendait de 5 à 16 ans, avec une moyenne à 10.1 ans (médiane : 10.5 ans).

L'anti TNF $\alpha$  avait été prescrit à un âge moyen de 11.1 ans (médiane 11.5 ans).

Un traitement immunomodulateur était associé à la biothérapie dans 5 cas sur 9. Quatre enfants étaient traités par l'association infliximab + azathioprine et une par adalimumab et corticothérapie.

L'effet cutané paradoxal survenait en moyenne à 10,3 mois, avec une médiane à 8.5 mois après le début du biomédicament, alors que la maladie initiale était totalement contrôlée dans 6 cas sur 9 ; partiellement dans les 3 autres cas.

Les signes cutanés étaient dominés par les éruptions eczématiformes (7 cas sur 9), touchant le visage, le cuir chevelu, les membres et le tronc selon les patients. Le cas 2 souffrait d'une atteinte dishydrosique des doigts. Le cas 6 présentait une atteinte plus sévère avec prurigo.

Deux enfants présentaient une éruption psoriasiforme. Le cas 4 était atteint au niveau du visage et des coudes et genoux. Le cas 7 souffrait d'un casque squameux du cuir chevelu.

Aucune biopsie cutanée n'a été nécessaire.

Sept enfants avaient un antécédent personnel d'atopie. Aucun cas d'antécédent personnel de psoriasis n'était connu, hormis le cas 9 pour lequel le psoriasis était le motif de prescription de l'anti TNF $\alpha$ . Parmi les enfants aux antécédents d'atopie, on retrouvait la notion d'atopie chez l'un ou chez les deux parents pour deux cas uniquement. Un cas de psoriasis chez le père était rapporté (cas 4); l'enfant concerné avait développé une réaction paradoxale de type psoriasiforme.

### III. 2 Stratégie thérapeutique

Un traitement local par dermocorticoïdes a été initié pour tous les enfants, associé à des émoullients. Les dermocorticoïdes de classe faible ont été utilisés chez deux patients. Six enfants ont été traités par des dermocorticoïdes de classe forte. Nous avons utilisé les dermocorticoïdes de classe très forte chez 3 patients (en association aux dermocorticoïdes de classe forte dans 2 cas) pour soigner les atteintes au niveau des doigts et du cuir chevelu.

Il y a eu amélioration sous traitement dans 6 cas. Le cas 5 n'était pas observant, ne permettant pas une bonne évolution clinique. Les données d'efficacité étaient manquantes pour le cas 7.

Parmi les 6 enfants revus en consultation en dermatologie, quatre ne présentaient pas de récurrence.

Le cas 2 avait présenté plusieurs épisodes de rechute de ses lésions eczématiformes au niveau des doigts les jours suivants l'injection d'infliximab.

A un an d'évolution, le cas 6 n'était pas soulagé par les traitements locaux pour son éruption eczématiforme à type de prurigo. Il a été décidé alors en concertation avec l'équipe de pédiatrie de l'adjonction de méthotrexate à la dose de 10mg par semaine. Une diminution du prurit à un mois était encourageante, et le traitement se poursuivait.

Aucune éruption paradoxale n'a nécessité d'arrêt du traitement par anti TNF $\alpha$  sur décision médicale. Aucun switch vers un autre anti TNF $\alpha$  n'a été opéré afin d'améliorer les symptômes cutanés paradoxaux.

Une enfant atteinte du psoriasis (cas 9) était traitée par étanercept pour un psoriasis en plaques. Une réaction paradoxale eczématiforme sévère était survenue, et la famille a décidé d'elle-même de l'arrêt du traitement. Ceci a permis la disparition de cette réaction au prix d'une récurrence du psoriasis.

Aucune autre réaction cutanée paradoxale n'a été observée dans notre étude.

### III. 3 Imputabilité

L'imputabilité de l'anti TNF $\alpha$  dans l'initiation de la dermatose a été jugée probable pour 5 cas et forte pour les 4 autres cas.

### III. 4 Dosage des anticorps anti nucléaires

Le dosage des anticorps antinucléaires était retrouvé normal pour 4 cas. La réalisation du dosage n'a pas été retrouvée dans 5 dossiers.

Tableau 1 : Neuf cas pédiatriques d'effets cutanés paradoxaux sous anti TNF $\alpha$  au CHU d'Amiens 2010-2015

CAS	Sexe	Age à la consultation en dermatologie	Maladie initiale et Age au diagnostic	Anti TNF $\alpha$	Age à l'introduction de l'anti TNF $\alpha$	Délai de survenue de l'effet paradoxal	Aspect clinique
1	M	9 ans	Crohn	6 ans IFX	6 ans	4 mois	Eruption eczématiforme visage, membres et tronc
2	F	15 ans	RCH	12 ans IFX	12 ans	13 mois	Eruption eczématiforme visage, tronc, doigts (dishydrosique)
3	M	14 ans	Crohn	12 ans IFX	13 ans	9 mois	Eruption eczématiforme membres
4	F	12 ans	Crohn	11 ans IFX <sup>1</sup>	11 ans	8 mois	Eruption psoriasiforme visage, coudes et genoux
5	F	13 ans	Crohn	11 ans ADA <sup>2</sup>	12 ans	11 mois	Eruption eczématiforme
6	F	14 ans	Crohn	10 ans ADA <sup>2</sup>	12 ans	18 mois	Eruption eczématiforme diffuse avec prurigo atteinte squameuse du cuir chevelu
7	F	13 ans	Crohn	8 ans IFX	9 ans	26 mois	Eruption psoriasiforme avec casque squameux du cuir chevelu
8	M	16 ans	Crohn	16 ans IFX	16 ans	1 mois	Eruption eczématiforme des genoux
9	F	9 ans	Rhumatisme psoriasique avec psoriasis palmo plantaire	5 ans ETN	9 ans	3 mois	Eruption eczématiforme tronc et membres

IFX : infliximab – ADA : adalimumab – ETN : etanercept – <sup>1</sup> : dose IFX augmentée à 7,5mg.kg/8 sem – <sup>2</sup> : dose ADA augmentée à 80mg/sem



CAS	Maladie initiale contrôlée	Traitement de l'effet paradoxal	Amélioration	Arrêt de l'anti TNF $\alpha$ ou Switch	Evolution	Antécédents personnels et familiaux	Imputabilité
1	oui	Désonide	oui	non	Pas de récurrence	NC NC	probable
2	oui	Fluticasone propionate + Clobétasol propionate	oui	non	Récidive après nouvelles perfusions	atopie aucun	probable
3	oui	Fluticasone propionate	oui	non	Pas de récurrence	atopie aucun	forte
4	Partiellement PDCAI 17,5	Désonide + Bétaméthasone valérate	oui	non	Pas de récurrence	atopie atopie mère psoriasis père	forte
5	oui	Dermocorticoïdes	non	non	Patiente non observante	atopie aucun	probable
6	oui	Bétaméthasone dipropionate + Clobétasol propionate	partielle	non	A 1 an : prurit important : amélioration symptomatique à 1 mois	atopie Atopie deux parents	forte
7	oui	Clobétasol propionate	NC	non	NC	NC NC	probable
8	Partiellement PDCAI 25	Bétaméthasone valérate	oui	non	Pas de récurrence	aucun aucun	probable
9	Amélioration cutanée du psoriasis	Bétaméthasone valérate	oui	Arrêt décidé par la famille	Disparition eczéma, rechute psoriasis	atopie aucun	forte

PDCAI: Pediatric Crohn Disease Activity Index – MTX: méthotrexate

## IV. DISCUSSION

### IV.1 Comparaison des données de notre étude avec celles de la littérature

Les effets secondaires cutanés des anti TNF $\alpha$  sont étudiés lors des essais thérapeutiques et depuis la commercialisation de ces traitements. Depuis les premières publications de cas rapportés en 2003, des études rétrospectives nationales de cohorte et des études prospectives avec de meilleurs niveaux de preuve ont été menées. Ces données concernent des patients adultes essentiellement. Peu de données sont disponibles en population pédiatrique.

Notre étude est en ce sens intéressante. Elle recense les cas pédiatriques d'effets paradoxaux cutanés au sein du service de pédiatrie du CHU d'Amiens. L'instauration d'une biothérapie, et souvent la poursuite de ce traitement, se fait exclusivement au sein du service de pédiatrie d'Amiens, auprès de praticiens expérimentés (Pr Djeddi et Dr Vanrenterghem).

Les cas suspectés d'effets cutanés ont tous été adressés par nos confrères au service de dermatologie pour confirmation et instauration d'un traitement symptomatique, principalement au Dr Dadban, dermatologue pédiatre.

On peut donc espérer avoir été exhaustif dans notre recrutement de patients, et ce à l'échelle régionale.

Les jeunes patients de l'étude sont très majoritairement traités par anti TNF $\alpha$  en raison d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : 7 pour une maladie de Crohn et un pour une RCH. Ceci est cohérent au regard des incidences des maladies auto-immunes chez l'enfant. Les MICI sont les pathologies inflammatoires chroniques de l'enfant les plus fréquentes en France, après le diabète de type 1 (3 pour 100 000 enfants contre 15 pour 100 000) (13,14). L'arthrite juvénile idiopathique et le rhumatisme psoriasique sont plus rares (15,16).

La maladie de Crohn semble plus souvent associée aux réactions paradoxales dans notre étude et dans la littérature, par rapport aux autres maladies chroniques inflammatoires (17–19). Cependant, l'étude réalisée en population adulte au niveau national en Espagne ne retrouve pas de fréquence plus élevée de réactions psoriasiformes paradoxales chez les patients porteurs de maladie de Crohn par rapport à ceux souffrant de RCH (20). La maladie de Crohn étant plus fréquente que la RCH, sa visibilité est plus grande dans les études.

L'âge moyen au diagnostic de MICI dans notre étude se situe à 10,1 ans (avec une médiane à 10,5 ans). L'âge moyen au diagnostic se situe plutôt aux alentours de 13 ans dans la population pédiatrique générale (21). L'étude prospective de Mälkönen et al., étudiant la survenue de réactions cutanées sous infliximab en population pédiatrique, identifie la survenue de la MICI plus tôt dans la vie comme un facteur associé à la survenue d'effet paradoxal. L'âge moyen dans leur étude était de 11,7 ans chez les enfants avec effets cutanés paradoxaux contre 13,6 chez les enfants traités par anti TNF $\alpha$  sans effet secondaire.

Notre étude montre une prédominance féminine nette : sex ratio à 1/2. Ce fait est établi chez les adultes. L'étude de cohorte espagnole chez les adultes suivis pour MICI présentant un psoriasis paradoxal retrouve le fait d'être de sexe féminin comme un facteur de risque en analyse multivariée; avec un hazard ratio de 1.9 (IC à 95%, 1,3-2,9) (20). Le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) a publié en 2010 une étude rétrospective multicentrique française sur les effets eczématiformes et psoriasiformes sous anti TNF $\alpha$  (22). Il retrouve également une survenue plus fréquente des effets cutanés paradoxaux chez les femmes. Ce fait est également décrit dans l'étude rétrospective de la British Society for Rheumatology Biologics Register sur les réactions psoriasiformes dans leur cohorte de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par anti TNF $\alpha$ . Le sex ratio est de 1/5,3 (23).

En revanche, le sex ratio paraît respecté chez les enfants. En effet, l'étude prospective de Mälkönen portant sur 84 enfants souffrant de MICI traités par anti TNF $\alpha$  ne montre pas de différence en terme de survenue d'effet cutané paradoxal selon le genre (18). Romiti et al. ont réalisé en 2016 une revue de la littérature des cas pédiatriques de psoriasis induit par biothérapie prescrite pour MICI. Ils ne retrouvent pas non plus de prédominance féminine sur les 37 cas compilés (17).

Une seule étude s'accorde avec nos résultats. Il s'agit d'une étude rétrospective américaine réalisée chez 73 enfants traités par infliximab pour MICI. Sur 6 cas de psoriasis induits, 4 sont féminins. L'âge moyen à l'introduction de l'infliximab dans leur étude était de 14,5 ans (19). Cet âge plus tardif péri pubertaire pourrait expliquer que les données de cette étude rejoignent celles des études adultes. En effet, les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes. Le rôle des hormones est avancé pour expliquer ce fait (23).

Cette explication ne peut pas s'appliquer à notre étude où l'âge moyen à l'instauration du traitement est de 11,1 ans.

Le délai moyen d'apparition de l'effet cutané paradoxal est aux alentours de 10.3 mois dans notre population, avec une échelle de 1 à 26 mois. La médiane se situe à 8.5 mois. Ceci est en accord avec les autres études pédiatriques et adultes (17,18,20,24).

L'effet paradoxal survient dans notre étude alors que la maladie initiale ayant nécessité la prescription du biomédicament est calme, ou bien améliorée, sous l'effet du traitement. Ceci est compatible avec les données de la littérature pédiatrique et adulte (22,25,26). Mälkönen et al. ont comparé les dosages de calprotectine fécale entre les enfants souffrant de réactions paradoxales et ceux n'en souffrant pas. La calprotectine fécale est un marqueur d'inflammation intestinale qui évalue notamment la réponse au traitement (27). La calprotectine fécale est significativement abaissée dans le groupe réaction cutanée (133  $\mu$ g/g en moyenne) contre 589  $\mu$ g/g en moyenne chez les enfants sans réaction paradoxale (18), témoignant du fait que la maladie inflammatoire intestinale est bien contrôlée par le traitement.

Peu d'études rapportent les doses administrées d'anti TNF $\alpha$  ou discutent celles-ci quand elles sont mentionnées. Comme dans notre série, Hiremath et al. et Perman et al. ont chacun 3 enfants traités par une dose augmentée d'anti TNF $\alpha$  (sur respectivement 6 et 5 cas de réactions paradoxales) sans que ce fait soit discuté (19,28).

Dans la seule étude prospective pédiatrique, il n'y a pas de différence entre la population réaction paradoxale et la population sans réaction paradoxale concernant les doses d'infliximab administrées (5 mg/kg VS 4.9 mg/kg respectivement) (18).

Néanmoins, les auteurs commencent à s'intéresser à ce sujet depuis 2014. Une étude rétrospective réalisée à Washington sur 1004 patients traités par anti TNF $\alpha$  pour MICI mentionne qu'aucun cas de psoriasis paradoxal n'a été décrit chez des patients traités à une dose supérieure à celle usuellement prescrite (8). A l'inverse, une étude rétrospective cas témoins réalisée à Baltimore mentionne le fait que 4 de leurs patients avec réaction psoriasiforme sur 18 sont traités avec une dose d'anti TNF $\alpha$  supérieure. On peut regretter que les auteurs ne confrontent pas les doses reçues par les cas aux doses administrées chez les témoins (29).

De façon intéressante, 3 études ont réalisé des dosages sanguins d'infliximab. Tout d'abord, Mälkönen ne trouve pas de taux sanguin d'infliximab différents entre les enfants avec réaction cutanée comparés à ceux sans (18). Le même constat est fait en population adulte dans l'étude de Protic et al.(30). Une équipe canadienne s'est intéressée aux cas de réactions cutanées paradoxales et aux cas de réaction à l'injection sous infliximab parmi leurs patients souffrant de MICI. Les taux résiduels d'infliximab parmi les patients avec réaction paradoxale étaient plus hauts que chez les témoins, tandis que les taux résiduels parmi les patients ayant présenté une réaction à l'injection étaient plus bas que chez les témoins (26). Les auteurs conseillent de doser l'infliximab dans les cas de réactions cutanées paradoxales. Si l'infliximab est trop élevé par rapport à la résiduelle attendue, la dose d'infliximab pourrait être abaissée.

Le traitement des réactions cutanées paradoxales n'est pas codifié. La stratégie thérapeutique est de poursuivre l'anti TNF $\alpha$ , d'autant plus qu'il est le plus souvent efficace contre la maladie inflammatoire pour lequel il a été prescrit. Un traitement local à base d'émollients et de dermocorticoïdes, voire de dérivés de la vitamine D dans les cas de réactions psoriasiformes, est débuté en première ligne. Il peut suffire le plus souvent, comme c'est le cas dans notre étude. Cette donnée est corroborée dans les autres études (7,18,24,31).

Le GETAID constate parmi leur cohorte que les réactions eczématiformes répondent mieux au traitement local que les réactions psoriasiformes (22).

En effet, les réactions psoriasiformes semblent plus sévères que les réactions eczématiformes. En cas d'échec du traitement local dans les cas de psoriasis induit, plusieurs immunomodulateurs ont été essayés dans les différentes études et cas rapportés. Le méthotrexate, la ciclosporine, les corticoïdes per os ont ainsi été rapportés (8,17,32). La PUVAthérapie ou les UVB à spectre étroit ont également été expérimentés (17,33). Ces propositions thérapeutiques n'ont pas été évaluées, hormis pour le méthotrexate.

Une étude de Nancy a publié une série de 8 cas de réaction psoriasiforme induite traités par méthotrexate. Une seule patiente était répondeuse (34). L'étude du GETAID mentionne de son côté 4 cas de psoriasis induit pour lesquels le méthotrexate n'a pas été efficace (22). Les auteurs de l'étude nationale espagnole recommandent de ne pas utiliser le méthotrexate dans le traitement des réactions paradoxales psoriasiformes, en raison de leur expérience elle aussi soldée d'échec (20). La prescription de méthotrexate pour une réaction paradoxale eczématiforme n'est pas rapportée à notre connaissance dans la littérature.

Le switch vers un autre anti TNF $\alpha$  peut parfois résoudre la réaction cutanée paradoxale. Néanmoins, la récurrence est fréquente (évaluée à 60% dans l'étude nationale espagnole (20)). Certains auteurs réalisent parfois un switch vers un troisième anti TNF $\alpha$  (8).

Les réactions cutanées paradoxales sont parfois responsables de l'arrêt du biomédicament. L'étude du GETAID évalue à 40% d'arrêt de traitement chez les patients atteints de réactions psoriasiformes contre 17% pour les réactions eczématiformes (22). Les autres études mentionnent des taux d'arrêt pour raisons dermatologiques aux alentours de 20% (18,24).

Malgré l'arrêt de l'anti TNF $\alpha$ , la réaction cutanée paradoxale peut s'autonomiser et persister dans le temps (17,35).

#### IV.2 Hypothèses physiopathologiques des réactions paradoxales psoriasiformes

Notre étude ne retrouve que 2 cas d'effets cutanés psoriasiformes sous anti TNF $\alpha$  sur 9 réactions cutanées paradoxales et sur 73 enfants traités. Selon les études, les auteurs décrivent 3.7% à 10% de survenue de psoriasis induit parmi leur population pédiatrique traitée par biomédicament (19,24,36). Mälkönen et al. observent 30 psoriasis induits sur 84 enfants en condition prospective sur 2 ans (18).

Chez les adultes, les taux de survenue atteignent 2,7% à 4,8% (8,29,37). Guerra et al. dans la cohorte espagnole des patients MICI retrouvent 1,7% de psoriasis paradoxal, avec une incidence de 0,5% patient-année (20). L'étude française multicentrique du GETAID évalue à 2% l'incidence de réactions psoriasiformes parmi leurs patients (22).

Le registre britannique pour la polyarthrite rhumatoïde enregistre une incidence de 1,04 psoriasis induit par 1000 patient-année (23). Ceci semble beaucoup moindre que dans les populations de patients atteints de MICI. Perman et al. précisent dans leur série que les réactions paradoxales psoriasiformes représentent seulement 0,7% de leurs patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique contre 7,4% de leurs patients avec MICI (28).

L'une des explications pourrait être d'ordre génétique. En effet, le psoriasis, la maladie de Crohn et la RCH possèdent des gènes de susceptibilité communs (38). Sans parler de traitement par anti TNF $\alpha$ , un malade souffrant de maladie de Crohn a un risque multiplié par 1,6 de développer un psoriasis par rapport à un sujet témoin (38). De la même manière, un patient psoriasique a 2,5 fois plus de risques de développer une maladie de Crohn (39).

L'un de nos deux cas a un antécédent paternel de psoriasis. La recherche d'antécédent familial n'est pas effectuée de façon systématique dans les études, cette notion est donc peu souvent discutée. L'étude du GETAID mentionne que 17% des patients souffrant de réactions psoriasiformes ont un antécédent familial de psoriasis. Les auteurs y voient un argument allant dans le sens de cette susceptibilité génétique dont nous venons de parler (22).

La cascade physiopathologique de la survenue de psoriasis sous anti TNF $\alpha$  est entrevue grâce aux données expérimentales. Bloquer le TNF $\alpha$  entraîne un dérèglement de l'équilibre cytokinique. Les biopsies cutanées réalisées chez les patients ayant développé un psoriasis sous anti TNF $\alpha$  montrent un infiltrat de lymphocytes Th17 ainsi que de lymphocytes Th1 sécréteurs d'interféron (IFN)  $\alpha$  et  $\gamma$  (37). L'augmentation de l'IFN $\alpha$  produit une inflammation locale et une augmentation du renouvellement kératinocytaire provoquant les plaques de psoriasis.

Les dosages sanguins des interleukines (IL) 17 et 23, ainsi que celui de l'IFN $\gamma$  sont augmentés chez les patients avec réaction psoriasiforme paradoxale par rapport au groupe contrôle, témoignant de cette inflammation (40). Certains auteurs suggèrent donc de traiter les patients ayant un psoriasis induit par ustekinumab (anti IL 12-23), qui est également efficace dans le traitement des MICI (37).

### IV.3 Hypothèses physiopathologiques des réactions paradoxales eczématiformes

Nous décrivons 7 cas de réactions paradoxales eczématiformes dans notre étude. L'étude prospective finlandaise retrouve 10 cas d'eczéma induit sur 84 enfants (18).

Cet effet paradoxal est estimé aux alentours de 5% dans plusieurs études (7,31). L'incidence dans la cohorte du GETAID est calculée à 3% (22). Une seule étude prospective a été menée pour évaluer la survenue d'eczéma paradoxal parmi une cohorte de patients traités par infliximab, à notre connaissance (41). Sur 92 patients, 15 développent une réaction eczématiforme.

Sur les 7 enfants atteints de réaction eczématiforme, 5 ont un antécédent personnel d'atopie. La seule patiente avec antécédent familial d'atopie (chez les deux parents) avec elle-même un antécédent personnel d'atopie est celle qui présente l'eczéma paradoxal le plus sévère nécessitant un traitement systémique. L'antécédent personnel d'atopie est le seul facteur de risque d'eczéma sous infliximab (odds ratio 3,6) retrouvé dans l'étude prospective précédemment citée (41). La notion d'atopie personnelle ou familiale est également fréquemment retrouvée dans l'étude du GETAID chez les patients présentant une réaction eczématiforme (22).

L'instauration du biomédicament doit donc favoriser une prédisposition génétique à l'eczéma.

Même si l'eczéma paradoxal est connu depuis 2003 (42) et même s'il paraît aussi fréquent que le psoriasis paradoxal, il est beaucoup moins étudié.

L'eczéma et la dermatite atopique sont des maladies multifactorielles, régies par des facteurs génétiques et environnementaux. Il existe une altération de la barrière cutanée qui rend la peau sensible aux agressions extérieures. Ces agressions induisent une inflammation cutanée de type Th2 à la phase aiguë (43). Le rôle des anti TNF $\alpha$ , qui modulent la voie Th1 et Th17, dans la genèse d'une réaction eczématiforme paradoxale est non élucidé.

Le seul point commun physiopathologique entre MICI et dermatite atopique semble être le microbiome intestinal. Son rôle est encore imprécis dans la genèse de la dermatite atopique et des MICI (44,45). Les bactéries intestinales semblent moduler la réponse immunitaire, et ce très tôt dans l'enfance. Une flore intestinale riche diminuerait la survenue de ces maladies inflammatoires.

### IV.4 Anticorps antinucléaires et anti TNF $\alpha$

L'étude de phase III ATTRACT concernant l'infliximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde s'est intéressée aux dosages des anticorps antinucléaires chez les patients traités. Ceux-ci ont été retrouvés augmentés chez 54 patients sur 362, sans réelle traduction clinique cependant (3). Le fait est retrouvé dans les données en vie réelle depuis l'utilisation généralisée des biothérapies. Les cas de lupus sous anti TNF $\alpha$  sont cependant rares dans la littérature (46).

Les dosages des anticorps antinucléaires n'ont pas été réalisés chez les patients de notre étude au moment de l'apparition de la réaction cutanée. Les dosages que nous avons pu retrouver dans les dossiers médicaux étaient tous normaux.

#### IV.5 Traitements immunomodulateurs associés aux anti TNF $\alpha$

Quatre de nos patients étaient traités par association anti TNF $\alpha$  + azathioprine et une par anti TNF $\alpha$  et corticothérapie. L'association d'un traitement immunomodulateur et d'une biothérapie est fréquemment réalisée dans le traitement des MICI.

Le rôle que pourraient avoir ces traitements immunomodulateurs dans la genèse de la réaction paradoxale est peu débattu dans la littérature. Une étude prospective s'intéressant aux réactions cutanées sous adalimumab dans une cohorte de patients MICI retrouve comme facteur de risque d'éruption cutanée (toute origine confondue : infectieuse et paradoxale) le fait d'être traité par un deuxième traitement immunosuppresseur (47). Des auteurs coréens ont démontré le fait inverse parmi leur cohorte de patients MICI. Le fait d'être traité par azathioprine apparaît être un facteur protecteur de réactions cutanées paradoxales en analyse univariée et multivariée (48).

#### IV.5 Limites de notre étude

Plusieurs limites peuvent être opposées à notre étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui ne permet pas de standardiser le recueil de données. Les patients sous biomédicament n'ont pas été examinés de façon systématique à la recherche de signes cutanés paradoxaux. Les symptômes les plus légers ont donc pu passer inaperçus. Les patients ont pu également consulter nos confrères dermatologues libéraux. Il n'a pas été prévu de rendez-vous de contrôle systématique. Seuls 6 enfants ont été revus en consultation en dermatologie. Nous avons des données partielles concernant l'évaluation des récurrences et l'efficacité du traitement entrepris.

Nous n'avons pas pu quantifier l'intensité des symptômes des effets paradoxaux. En effet, le Psoriasis Area Severity Index (PASI) ni le DLQI (Dermatology Life Quality Index) ne sont pas adaptés à notre étude. Ils n'ont pas été évalués en population pédiatrique.

L'imputabilité des réactions paradoxales eczématiformes reste à discuter. Une part importante de nos patients atteints d'eczéma sous anti TNF $\alpha$  a un antécédent d'atopie. Sommes-nous devant une association fortuite ou y-a-t-il un lien de causalité ?

## V. CONCLUSION

Notre étude permet de rendre compte de la fréquence des réactions cutanées paradoxales sous anti TNF $\alpha$  en population pédiatrique dans notre centre, de décrire la population atteinte, et les caractéristiques des lésions cutanées.

Une mise sous biothérapie jeune, des antécédents familiaux ou personnels d'atopie ou de psoriasis semblent être des facteurs favorisant d'éruption paradoxale.

Les traitements locaux bien conduits apportaient une réponse satisfaisante dans la plupart des cas. Le recours à un dermatologue expérimenté connaissant les enjeux de la poursuite de la biothérapie est recommandé.

L'intérêt d'une étude prospective en population pédiatrique est certain, à la manière de celle faite par les Dr Garny de la Rivière et Chaby en 2012-2013 chez les adultes au CHU d'Amiens.

La Food and Drug Administration estime qu'entre 15 000 et 150 000 réactions paradoxales psoriasiformes pourraient survenir chaque année aux Etats-Unis d'après les cas rapportés de pharmacovigilance (49). Il s'agit donc d'un enjeu important pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques.

L'industrie pharmaceutique travaille à de nouvelles molécules ciblant d'autres interleukines impliquées dans les cascades de l'inflammation. Il est trop tôt pour savoir si ces nouveaux biomédicaments entraîneront également des réactions paradoxales.



## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Buchan G, Barrett K, Turner M, Chantry D, Maini RN, Feldmann M. Interleukin-1 and tumour necrosis factor mRNA expression in rheumatoid arthritis: prolonged production of IL-1 alpha. *Clin Exp Immunol.* 1988 Sep;73(3):449–55.
2. Feldmann M, Brennan FM, Elliott MJ, Williams RO, Maini RN. TNF alpha is an effective therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Sep 7;766:272–8.
3. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1999 Dec 4;354(9194):1932–9.
4. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12600\\_REMICADE%20RCH%20PEDIATRIQUE\\_avis2\\_CT\\_12600.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12600_REMICADE%20RCH%20PEDIATRIQUE_avis2_CT_12600.pdf).
5. Wiegering V, Morbach H, Dick A, Girschick HJ. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2010 Apr;30(6):801–4.
6. Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2010 Jan;137(1):64–71.
7. Lee H-H, Song I-H, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-? antagonists. *Br J Dermatol.* 2007 Mar;156(3):486–91.
8. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: A single academic center case series. *J Crohns Colitis.* 2014 Jun;8(6):480–8.
9. Mateo S, García-Martínez FJ, Sánchez-Aguilar D, Amarelo J, Toribio J. Psoriasiform exfoliative erythroderma induced by golimumab. *Clin Exp Dermatol.* 2014 Oct;39(7):813–5.
10. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira\\_-\\_ct7304.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf).
11. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/enbrel\\_11042012\\_avis\\_ct12025.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/enbrel_11042012_avis_ct12025.pdf).
12. Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, Clinch J, Ramanan AV. Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep 1;65(9):1259–1259.
13. [http://www.invs.sante.fr/presse/2007/communiqués/diabete\\_enfant/index.html](http://www.invs.sante.fr/presse/2007/communiqués/diabete_enfant/index.html).
14. Comte A, Ursulescu N, Taghian M, Carbonnel F, Jantchou P. P045 - Épidémiologie des MICI en Franche-Comté : de 2000 à 2010. *Arch Pédiatrie.* 2010 Jun;17(6):61–2.
15. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=92](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=92).
16. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=85436](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=85436).

17. Romiti R, Araujo KM, Steinwurz F, Denadai R. Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Related Psoriatic Lesions in Children with Inflammatory Bowel Disease: Case Report and Systematic Literature Review. *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar;33(2):e174–8.
18. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Merras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, et al. Skin Reactions During Anti-TNF $\alpha$  Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A 2-year Prospective Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1309–15.
19. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced Psoriasis in Children With Inflammatory Bowel Disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Feb;52(2):230–2.
20. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Apr;22(4):894–901.
21. Buderus S. Inflammatory Bowel Disease in Pediatric Patients Characteristics of Newly Diagnosed Patients From the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arzteblatt Int*. 112(8):121–7.
22. Rahier J, 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*. 2010 Dec;8(12):1048–55.
23. 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 therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb 1;68(2):209–15.
24. 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*. 2013 May;56(5):512–8.
25. Costa-Romero M, Coto-Segura P, Suarez-Saavedra S, Ramos-Polo E, Santos-Juanes J. Guttate psoriasis induced by infliximab in a child with Crohn’s disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1462–3.
26. Huang V, Dhami N, Fedorak D, Prosser C, Shalapay C, Kroeker KI, et al. A study investigating the association of dermatological and infusion reactions to infliximab and infliximab trough levels. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;29(1):35–40.
27. Wright EK. Calprotectin or Lactoferrin: Do They Help. *Dig Dis*. 2016 Mar 16;34(1-2):98–104.
28. Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA, Farrell MK, Lucky AW. Five Cases of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Psoriasis Presenting with Severe Scalp Involvement in Children: Anti-TNF- $\alpha$ -Induced Psoriasis with Scalp Involvement. *Pediatr Dermatol*. 2012 Jul;29(4):454–9.
29. George LA, Gadani A, Cross RK, Jambaulikar G, Ghazi LJ. Psoriasiform Skin Lesions Are Caused by Anti-TNF Agents Used for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2015 Nov;60(11):3424–30.
30. Protic M. Sa1267 psoriasis induced by anti TNF treatment in patients with inflammatory bowel disease—a single center study. *Gastroenterology*. 2014;146:S – 247 – S – 248.

31. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009 Apr 1;58(4):501–8.
32. Broge T, Nguyen N, Sacks A, Davis M. Infliximab-Associated Psoriasis in Children With Crohn's Disease May Require Withdrawal of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Apr;19(5):E75–7.
33. Bonnet N, Guis S, Koeppel M-C, Roudier J, Grimaud J-C, Jean-Pastor M-J, et al. Événements cutanéomuqueux au cours des traitements par anti-TNF alpha : étude observationnelle prospective de 41 cas. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2010 Jan;137(1):12–20.
34. Buisson A, Cuny J-F, Barbaud A, Schmutz J-L, Bigard M-A, Guéant J-L, et al. Methotrexate for psoriasiform lesions associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 May;35(10):1175–80.
35. Darrigade A-S, Seneschal J. Les manifestations cutanées des anti TNF alpha. *Hépatogastro Oncol Médicale*. 2015 Oct;22(8):638–47.
36. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology*. 2015 Jul;54(7):1170–6.
37. 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- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014 Apr 1;63(4):567–77.
38. Delaporte E. [Psoriasis and inflammatory bowel diseases]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2012 Apr;139 Suppl 2:S46–52.
39. Cohen A, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 May;23(5):561–5.
40. Włodarczyk M. Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  and selected cytokines in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):7019.
41. Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D, Bachmeyer C, Cosnes J, Berenbaum F, et al. Predictive Factors of Eczema-Like Eruptions among Patients without Cutaneous Psoriasis Receiving Infliximab: A Cohort Study of 92 Patients. *Dermatology*. 2009;219(3):263–7.
42. Wright R. Atopic dermatitis-like eruption precipitated by infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul;49(1):160–1.
43. <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1068&lang=fr#paragraphe-3>.
44. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007 May 1;56(5):661–7.
45. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease - causes and consequences. *J Intern Med*. 2016 Mar;279(3):241–58.

46. Sifuentes Giraldo WA, Ahijón Lana M, García Villanueva MJ, González García C, Vázquez Diaz M. Chilblain lupus induced by TNF- $\alpha$  antagonists: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2012 Mar;31(3):563–8.
47. Baumgart DC, Grittner U, Steingraber A, Azzaro M, Philipp S. Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: Experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Dec;17(12):2512–20.
48. Soh JS, Yun WJ, Kim K-J, Won CH, Park SH, Yang D-H, et al. Concomitant use of azathioprine/6-mercaptopurine decreases the risk of anti-TNF-induced skin lesions. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):832–9.
49. Kip KE, Swoger JM, Grandinetti LM, Barrie AM, Greer JB, Regueiro MD. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Antagonist-associated Psoriasis in Inflammatory Diseases: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May;19(6):1164–72.