HAL
open science

Manifestations dermatologiques apparaissant chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques

Constance Dubois

To cite this version:

Constance Dubois. Manifestations dermatologiques apparaissant chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques. Dermatologie. 2019. dumas-02490996

HAL Id: dumas-02490996

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02490996

Submitted on 25 Feb 2020

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 Picardie Jules Verne
FACULTÉ de MÉDECINE d'AMIENS

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018-2019

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
N° 2019-148

Diplôme d'état
Dermatologie et Vénéréologie

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES APPARAISSANT CHEZ LES ENFANTS TRAITÉS PAR BIOTHÉRAPIE DANS LE CADRE DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Soutenue le 10 octobre 2019 par Mlle Constance DUBOIS

Présidente du Jury : Madame le Professeur Catherine LOK

Membres du jury : Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Ali DADBAN

REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Catherine LOK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Dermatologie-Vénéréologie)

Assesseur du 3ème cycle

Chef du Service de Dermatologie

Chef du Pôle des 5 Sens

Merci Madame le Professeur Lok de me faire l'honneur de présider ce travail,
Merci de m'avoir accueilli dans votre service tout au long de mon internat.

Monsieur le Professeur Vincent GOEB
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Rhumatologie

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

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

Merci de m'avoir accueilli plusieurs fois dans votre service pour élaborer puis mettre en place cette étude.
Merci pour vos nombreux conseils avisés, votre gentillesse et votre bienveillance envers ce projet,
Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Médecine interne

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur Ali DADBAN
Praticien Hospitalier
Dermatologie

Merci Ali d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, et investigateur principal de cette étude optimiste.
Merci d'avoir toujours été bienveillant à mon égard dans le service, et de m'avoir mis sur le chemin de la dermatopédiatrie.

À Adrien, mon amour, ma main droite dans cette thèse, l'épaule sur laquelle j'ai toujours pu m'appuyer pendant les moments difficiles de ces études de médecine et un cœur énorme qui comprend tout de la Vie. Parce que tu es toujours là pour moi, je n'aurais pas fait la moitié de la fin de ces études de médecine sans toi. Tu es un rempart contre le stress, la morosité ; tu comprends tout. J'ai tellement hâte de vivre avec toi toutes les aventures qui nous attendent, de vivre au jour le jour, d'avoir le temps de prendre le temps, de prendre soin de toi comme tu t'es occupé de moi ces derniers mois. Clairement ces mots ne suffisent pas. Merci, merci, merci, merci, merci, merci …

À mes parents,
À ma maman chérie, qui m'a toujours poussé à aller au plus haut, sans qui c'est sûr, je ne serais pas aller jusqu'ici. De tes petits plats congelés en P1, tes réponses au téléphone les veilles d'examens à cette semaine de révision digne d'un 5 étoiles en D4… Merci pour tout l'amour que tu nous as tous donné, merci pour notre famille si unie, merci de nous avoir communiquer des valeurs si importantes qui nous suivent tous les jours dans nos vies.

À mon papa chéri, pour m'avoir appris le travail bien fait, la beauté du verbe, et pour m'avoir transmis sans doute ta force tranquille, Merci. Merci pour tes conseils toujours avisés. Merci de m'avoir mis sur la voie de la dermatologie. Je suis fière de marcher sur tes pas.

À ma sœur et mes frères, merci :
À Héloïse, pour avoir toujours été libre et courageuse, pour ton perfectionnisme qui a toujours été un exemple, et pour cet esprit artistique que j'aurais aimé avoir bien plus !
À Charles-Antoine, pour m'avoir appris à siffler, ce que l'ensemble des services dans lesquels je suis passée peuvent probablement témoigner ! Et à Céline, pour avoir construit avec Charlot une si belle famille que je vais pouvoir voir bien plus souvent maintenant que ces études sont finies !
À Maxence, mon prédécesseur dans ces études, pour m'avoir rassuré avant bien des examens pendant ces 10 ans. Pour m'avoir bien souvent fait relativiser. J'aurais aimé avoir ce sens de la fête autant que toi, mais j'ai pris le sens du voyage ! Battle d'album photo dans 1 an. Et à Agathe, pour avoir apporté encore plus de douceur dans cette famille !

À mes petits neveux, qui me font rêver avec leurs petites bouilles parfaites !

À Bonne-Maman de Brigode, Merci pour tous ces bons petits plats et ton accueil toujours chaleureux. Pour n'être que douceur et gentillesse tous les jours. Et à Bon-Papa, pour le souvenir de ces blagues assis dans son grand fauteuil vert.

A Bonne-Maman et Bon-Papa d'Ascq, partis bien trop vite,
Bonne-maman, ton sourire malicieux, ton amour et ta bienveillance m'accompagne tous les jours. J'ai souvent pensé pendant ces études à ta petite leçon datant d'il y a bientôt 20 ans, quand tu m'expliquais ce qu'était la procrastination…
Bon-Papa, merci de m'avoir montré en personne que la rigueur et le travail bien fait étaient essentiels, que ça n'empêchait pas d'être doux et gentil. Merci de m'avoir probablement légué ton gène réglant l'appétit …

À mes cousines et cousins et tout le plaisir de vivre dans une grande famille unie. Les valeurs de vivre tous ensemble en vacances me suivent partout !

À ma marraine, petite fée, merci pour tous ces appels pour m'encourager, merci pour tous ces repas parfaits, merci pour tous tes accueils spontanés et naturels, pour ce sourire si sincère et

permanent. J'espère pouvoir te recevoir très vite et prendre soin de toi comme tu prends toujours soin de moi.

À mon parrain, j'espère prendre soin de mes patients aussi bien que tu prends soin des tiens.

À Marine, Marinette, ma copine adorée, socle indéfectible, soutien infaillible. À toutes ces soirées, puis ces révisions l'été de P2 où on a bien failli rester, à toutes ces siestes inopinées, à nos voyages perdus un peu fous, à ton caractère bien à toi, à cette bienveillance sans cesse. Aux longues années à venir à rire et à barouder !

À Anne, merci pour tous ces fous-rires de D4, qui ont fait avancer l'année beaucoup plus rapidement ; pour ce voyage thaïlandais, à repousser les limites de la gravité, et pour m'avoir montré qu'une année de voyage, ça se faisait, et ça se faisait même très bien ! Je suis tes pas !

À Pauline, merci pour toutes ces soirées de révisions d'externat, pour ton amour des bonnes et belles choses, ta détermination que j'envie et aussi, entre-autre, comme ça en passant… pour m'avoir présenté ton frère !

A mes colocs adorés, soutien indéfectible de cet internat, aux soirées de décompression et ces RCP tardive. J'attends avec impatience la création de l'hôpital « coloc love » :
Chloé, première des premières, sur ce quai de la gare des betteraves, merci pour l'invention du paperball office, pour les fous-rires en onco (pas facile), tes goûts déco, tes cookies en rentrant de garde, j'admire ta capacité à ne jamais te plaindre (car tu me connais ... moi non plus, jamais) et à toujours te relever dans les épreuves ! A bientôt à Chambéry !
Aurélie, le soleil qui a atterri sur terre, toujours de bonne humeur, toujours de bons conseils, tu es un médecin parfait ;
Aline, merci pour ta douceur toujours, même en plein sprint mémoire-thèse déprimant. On se voit à Lille !
Orlane, bien discrète mais toujours là pour une tisane (je t'attends pour la tienne à paris)
À Hugo, l'homme de la situation, la testostérone de cette coloc'love, merci pour ton écoute, et tes bons conseils. Merci pour les dégustations de bière, de vins, de fromage, de jambon, de burger, de …. Épicuriens, nous ???!!
Et à Hélène, la coloc d'adoption, merci pour tes risottos aux asperges ou tes lasagnes du dimanche soir, merci pour ton écoute attentive et tes conseils avisés. Je vous attendrai sur vos vélos en Europe !

À Maëlle et Rémy, merci pour votre curiosité tellement naturelle, vos discussions toujours passionnées, tous ces rhums arrangés, et ces tequilas cachées .... ;
À Caroline et Clément, pour votre gentillesse et votre bonne humeur constante ;
À Mathilde et Antoine, pour vos bons petits plats et vos soirées jeux ;
À Héloïse et Simon, pour ces petits restos, cette belle journée au Cap Hornu et ces jeux de mots toujours si délicats
Et à tous mes amis amiénois, Cécile et Clément, pour vos accueils autour d'un apéro, Anne-Sophie et Quentin, Godefroy et Marion, Simon et Mathilde pour ce bon weekend lyonnais.

À mes amis parisiens (ou Marseillais, ou nordistes ?), Agathe et Arthur, pour tous ces weekends à être simplement sur la même longueur d'onde, et pour avoir créé deux magnifiques petites merveilles. A Héloïse et Simon, Émilie et François, Amélie et Xavier, Aurélie et Gérôme… pour avoir supporté mes histoires de médecine.

À mes amies de toujours,
Eugénie, merci pour cette belle amitié sincère et continue, j'espère qu'elle durera toujours
Pauline, merci pour ces appels espacés qui semblent dater de juste hier, j'espère pouvoir être plus assidue très bientôt !

À Dominique et Jean-Paul, merci pour toutes ces belles soirées arrageoises et « lacost-oise ».
Danièle, merci pour votre accueil toujours digne d'un hôtel de luxe !

À mes co-internes tout au long de cet internat,
Fanny, la première de toute, merci pour ces discussions utopistes, Camille, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse, Aurélie pour ces rires et ces blagues en mode décompression, Raphaella pour avoir accepté de reprendre ce mastodonte de projet et ton soutien pendant tout l'été, Fanny D. pour tes avis toujours parfaits, Nesrine pour ta détermination, Eva pour ce rire à travers les couloirs, Lucile, Quentin, Chloé et tous les autres …

À mes chefs qui m'ont accompagnée tout au long de ce cursus,
Anne-Sophie, pour ce beau semestre saint-quentinois, pour ces bonnes blagues mais toujours du travail bien fait et pour ces bons restos hebdomadaires !
Hassan, pour ces discussions littéraires et culturelles autour de notre café ;
Fanny Brigant, pour m'avoir si gentiment et si brillamment prise sous ton aile pour mon mémoire ;
Marie, pour ces consultations familiales inattendues !
Guillaume, pour ta gentillesse ;
Jean-Philippe, pour ton énergie et tes discussions du déjeuner ;
Thomas, pour ton efficacité ;
Florian, pour ta gentillesse et pour tous ces conseils sur la dermatopédiatrie, je suis heureuse de pouvoir bientôt travailler avec toi :

À toute l'équipe infirmière et paramédicale du service de dermatologie, parce que vous êtes les meilleures infirmières rencontrées pendant toutes mes études de médecine. Merci pour tout ce que vous m'avez appris en dermatologie, merci pour tous ces repas de garde en bonne compagnie avec vous.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ 13

ABSTRACT 14

ABRÉVIATIONS 15

INTRODUCTION 17

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'ENFANT 17
TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES PEDIATRIQUES 19
Biothérapies *19*
Place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique *20*
Tolérance des biothérapies chez l'enfant *21*
DERMATOSES ASSOCIEES AUX BIOTHERAPIES 22

PATIENTS ET MÉTHODE 26

SCHEMA DE L'ETUDE 26
OBJECTIF PRINCIPAL 26
OBJECTIFS SECONDAIRES 26
POPULATION ETUDIEE 26
DEROULEMENT DE L'ETUDE ET DONNEES RECUEILLIES 27
ANALYSE DES DONNEES RECUEILLIES A L'INTERROGATOIRE ET A L'EXAMEN DERMATOLOGIQUE 28
MISE A DISPOSITION DES DONNEES 29
ANALYSES STATISTIQUES 29
PROTOCOLE D'ETUDE ET ACCORD D'ETHIQUE 30

RÉSULTATS 31

POPULATION DE L'ETUDE 31
a) Caractéristiques des patients de l'étude et de leur pathologie *31*
b) Caractéristiques des biomédicaments *32*
OBJECTIF PRINCIPAL 37
Incidence des dermatoses chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de pathologie inflammatoire chronique *37*
OBJECTIFS SECONDAIRES 50
Comparer les caractéristiques des patients présentant des dermatoses sous biothérapie à celles de ceux n'en présentant pas *50*
Traitements prescrits lors de la consultation dermatologique *55*

DISCUSSION 57

DERMATOSES INFLAMMATOIRES ET PARADOXALES 60
DERMATOSES INFECTIEUSES 62
XEROSE CUTANEE 64

CONCLUSION 65

ANNEXES 66

ANNEXE 1 : FICHE D'INFORMATION AUX PARENTS ET CONSENTEMENT. 66
ANNEXE 2 : FICHE D'INFORMATION ADAPTEE AUX ENFANTS 71
ANNEXE 3 : FICHE DE RECUEIL DES INFORMATIONS 73

BIBLIOGRAPHIE 75

RÉSUMÉ 82

RÉSUMÉ

Introduction Les biothérapies (BT) ont révolutionné le traitement des pathologies inflammatoires chroniques (MIC) y compris chez l'enfant. De nombreuses éruptions cutanées (EC) inflammatoires, paradoxales, et infectieuses ont pu être observées chez les enfants sous BT. Les effets rapportés manquent de description dermatologique.

Méthode Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective et prospective au cours de laquelle nous avons interrogé et examiné tous les enfants traités par BT dans notre CHU en consultation de dermatologie. Notre objectif principal était de calculer les incidences de chaque EC.

Résultats Nous avons inclus 90 enfants : 68% des patients étaient suivis pour une MIC intestinale, 21% pour un rhumatisme et 10% pour une uvéite. Ils étaient majoritairement (86%) traités par des anti TNF alpha. 83% ont déclaré une dermatose sous BT. Les dermatoses inflammatoires (44%) dont 41% paradoxales, semblaient plus fréquentes lorsque la pathologie était ancienne (P=0,09) et selon le nombre d'immunomodulateurs avant la BT (p=0,06). Les infections (38%) étaient associées à une posologie majorée de la BT (p=0,03) : 24% étaient bactériennes et associées à un âge plus élevé (p<0,001), et 13% virales associée à un jeune âge (p=0,05). La xérose cutanée était fréquente (43%).

Discussion Notre étude est la seule prospective étudiant les EC sous BT menée exclusivement par des dermatologues. Nous avons observé des incidences plus élevées que dans la littérature. La principale limite de notre étude est la courte durée d'inclusion. Une consultation dermatologique régulière pourrait permettre un dépistage et un traitement aisé de ces EC et améliorer la qualité de vie des enfants.

Mots clés :
Biothérapie – Maladie inflammatoire chronique – dermatoses paradoxales – effets indésirables cutanés – Anti-TNF alpha– tocilizumab – canakinumab – ustekinumab – anakinra – abatacept

ABSTRACT

Introduction Management of chronic inflammatory diseases of children has been revolutionized by the advent of biological treatments (BT). Different skin lesions have been described in children treated by BT. Dermatological descriptions of these rashes are lacking.

Methods We performed a retrospective and prospective descriptive study during which we examined every child treated by BT in our university hospital during a dermatological consultation. Primary objective was to estimate the incidence of each type of skin reaction.

Results 90 children were included: 68% had Bowel disease, 21% juvenile chronic arthritis and 10% uveitis. Most (86%) were treated by TNF alpha antagonists. 83% of the children experienced a skin reaction while on BT: inflammatory dermatoses (44%) were the most common, including 41% of paradoxical reactions. Inflammatory dermatoses were associated with the duration of disease and the number of immunomodulator drugs the patients had received prior to BT. Infectious rashes (38%) were the next most common; of which 24% were bacterial, 13% viral and 16% fungal. Bacterial infections were more common in older children, contrary to viral infection which involved mostly younger children. Skin dryness was fairly common (43%).

Discussion Our study is, to date, the only prospective study on dermatoses in children treated by BT carried by dermatologists. We observed higher incidence of skin reactions than previously described. The main limit of our study is its short inclusion period. Regular dermatologic visits for children treated by BT could help diagnose and treat these skin reactions, improving the children's quality of life.

Key words Biological treatment – chronic inflammatory disease – paradoxical reactions – cutaneous side effect – TNF alpha antagonist - tocilizumab – canakinumab – ustekinumab – anakinra – abatacept

ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI : l'arthrite juvénile idiopathique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
CHU : Centre hospitalo-universitaire
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RCH : Rectocolite hémorragique

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'enfant

Les maladies inflammatoires chroniques sont des pathologies multifactorielles complexes. Elles sont dues à une réponse inflammatoire excessive et prolongée dans certains organes. Différentes études ont montré que cette réponse inflammatoire est déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés (1,2).

Une des caractéristiques communes des maladies inflammatoires chroniques est l'activation prolongée du système immunitaire sur le site inflammatoire. Les cellules immunitaires recrutées conduisent à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-6, IL-1β, IL-17 et IL-8), conduisant à la persistance de l'infiltrat immunitaire, à l'hyperplasie ou à la destruction tissulaire, et contribuant ainsi largement à la chronicité de l'inflammation (3).

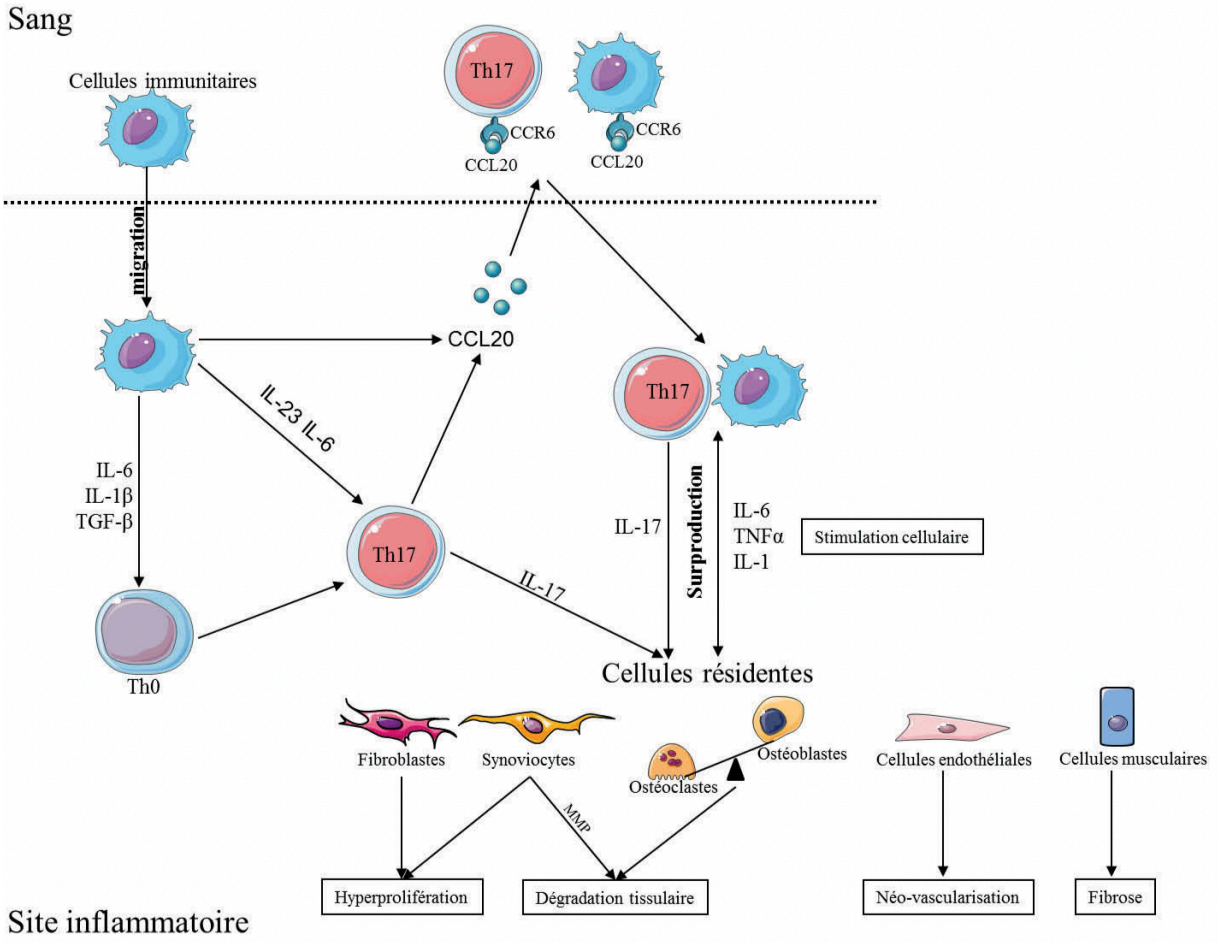


Figure 1. Interactions cellulaires et cytokines dans l'inflammation chronique. Lors de l'inflammation chronique, la migration des cellules immunitaires entraîne une surproduction de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Cette surproduction, renforcée par les interactions cellulaires et les effets de synergie, contribue à l'amplification de la réaction inflammatoire avec un rôle dans la néovascularisation, l'hyperprolifération cellulaire ou encore la dégradation cellulaire. Source : Noack and al. (3).

Chez l'enfant, l'organe majoritairement concerné par cette réponse inflammatoire inadaptée définit plusieurs pathologies.

En gastro-entérologie, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). L'incidence de la MC chez les enfants et adolescents se situe entre 2,3/100000 et 12,9/100000 (4). Elle a doublé entre 1988 et 2008 selon le registre EPIMAD. L'incidence de la RCH avant 16 ans est estimée à 0,8/100000 (4). En pédiatrie, la moyenne d'âge au diagnostic des MICI est de 14 ans (5). Il s'agit de pathologies à expression essentiellement intestinale mais qui peuvent aussi inclure des atteintes articulaires, oculaires ou cutanées. Les MICI pédiatriques sont de phénotype plus grave, avec une progression plus rapide et plus agressive nécessitant l'introduction précoce de traitements efficaces (6).

En rhumatologie, l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans l'enfance. Son incidence est estimée entre 1,6 et 23/100000 en France, toutes formes confondues (7). L'AJI survient préférentiellement entre l'âge de 1 et 5 ans. Elle regroupe plusieurs entités ayant en commun la présence d'arthrites, un début avant l'âge de 16 ans, une durée évolutive de plus de 6 semaines et l'absence de cause identifiée (8). Le tableau rhumatologique peut être associé à une uvéite inflammatoire.

En ophtalmologie, les uvéites inflammatoires dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques sont essentiellement des uvéites antérieures. L'incidence pédiatrique des uvéites est estimée entre 0,8 et 23/100000 enfants. Elles sont parfois isolées mais souvent associées à des pathologies inflammatoires systémiques (psoriasis, Whipple, Behçet) mais surtout aux arthrites juvéniles idiopathiques dans 70% des cas. Elles peuvent apparaître très tôt, entre deux et 4 ans. Elles sont parfois asymptomatiques. Le traitement précoce de ces uvéites améliore le pronostic visuel (9).

En dermatologie, le psoriasis est une pathologie inflammatoire fréquente, qui touche 1 à 3% de la population occidentale. L'incidence du psoriasis pédiatrique a été évalué à 33,2/100000 enfants *(10)*. Environ 30% des cas de psoriasis chez l'adulte ont débuté avant l'âge de 16 ans, 10% avant l'âge de 10 ans, 6,5% avant l'âge de 5 ans et 2% avant 2 ans (11). Il existe une grande hétérogénéité du psoriasis selon sa présentation clinique : en plaques, en gouttes, pustuleux ; ou selon ses localisations avec des atteintes unguéales, du cuir chevelu, inversés ou

encore psoriasis des langes chez le nourrisson. Le psoriasis peut être associé à une atteinte articulaire (rhumatisme psoriasique). Les lésions cutanées entraînent une gêne fonctionnelle : douleur, prurit, brûlures cutanées et desquamation, et également des conséquences psycho-sociales non négligeables. Ces symptômes justifient la demande thérapeutique des patients, et *a fortiori* chez les enfants et adolescents.

Traitements des pathologies inflammatoires chroniques pédiatriques

Biothérapies

Au cours de la dernière décennie, la compréhension des mécanismes immunologiques des maladies inflammatoires chroniques s'est améliorée et a amené à l'identification de biomarqueurs de la réponse inflammatoire qui ont ensuite pu guider leur prise en charge thérapeutique.

Les biothérapies sont des médicaments copiant des molécules naturelles du corps humain et synthétisées par des bactéries ou des cellules, tels que des anticorps, ou des protéines bioactives (facteurs de croissance, IL, protéines recombinantes).

Elles ciblent les interleukines ou chimiokines pro-inflammatoires ou leur récepteur et bloquent ainsi la cascade inflammatoire inadaptée.

Neuf biothérapies ont l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant et l'adolescent. Elles sont classées en fonction de leur cible thérapeutique :

- Anti-TNFα : adalimumab, golimumab, infliximab et étanercept ;
- Anti-IL12 et IL23 : ustekinumab ;
- Anti-IL1 : anticorps monoclonal canakinumab, et Récepteur de IL1 : anakinra ;
- Anti-IL6 : tocilizumab ;
- Anti- CTLA-4 : abatacept.

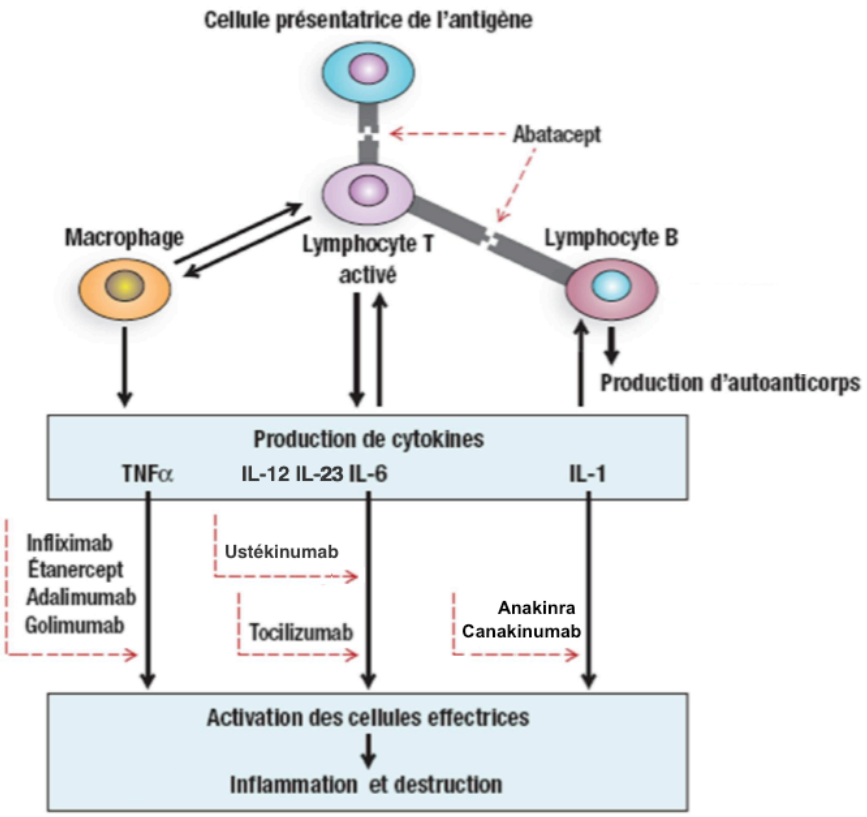


Figure 2. Cibles des biomédicaments anti-inflammatoires utilisées chez l'enfant. Source : Semeraro and al.

Place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique

Les biothérapies sont souvent utilisées en dernière ligne thérapeutique quand les autres traitements, locaux le cas échant, ou immunomodulateurs sont inefficaces. Cependant dans certaines situations, l'usage des biomédicaments peut se discuter sans passage par cette étape préalable et ils sont alors introduits en première ligne.

D'autres pathologies auto-inflammatoires chroniques, sans atteinte d'organe prédominante, peuvent parfois être traitées par des biothérapies. Il s'agit des syndrome TRAPS, CAPS, fièvres méditerranéennes familiales ou les ostéomyélites chroniques récurrentes. Les biothérapies sont dans ce cas parfois la première voire l'unique ligne de traitement disponible.

Tableau 1 : Traitements des pathologies inflammatoires chroniques et place de la biothérapie dans la stratégie thérapeutique.

	MICI	AJI	Uvéite	Psoriasis	Autres
Place de la biothérapie dans la stratégie thérapeutique	**5ème ligne**	**2ème ou 3ème ligne**	**3ème ligne**	**3ème ligne**	**1ère ligne**
Thérapies précédentes	-1ère ligne : Traitements nutritionnels (MODULEN®) - 2ème lignes : salicylés - 3ème ligne : Azathioprine ou Méthotrexate - 4ème ligne : Corticothérapie systémique	-1ère ligne : AINS - 2ème ligne : corticothérapie générale ou Anti-IL1	- 1ère ligne : collyres - 2ème ligne : corticothérapie générale ou immunomodulateurs (méthotrexate)	- 1ère ligne : Topiques (dermocorticoïdes ou analogues de la vitamine D) - 2ème ligne : Photothérapie OU Immunomodulateurs : Méthotrexate ou Ciclosporine OU Acitrétine	
Biothérapies ayant l'AMM	-Anti-TNFα : Adalimumab, Infliximab	-Anti-R-IL1 : Anakinra -Anti-IL6 : Tocilizumab -Anti-TNFα : Adalimumab, Golimumab, Étanercept - Anti-CTLA4: Abatacept	-Anti-TNFα : Adalimumab	-Anti-TNFα : Adalimumab, Étanercept ou Infliximab - Anti-IL12 et IL-23 : Ustékinumab	-Anti-IL1 : Canakinumab dans les syndromes TRAPS et fièvre méditerranéenne familiale. - Anti-R-IL1 : Anakinra

Tolérance des biothérapies chez l'enfant

Ces biothérapies ont révolutionné leur prise en charge. Leur profil de tolérance est aussi excellent.

Les nombreuses études de tolérance concernant les anti-TNFα en pédiatrie retrouvent une incidence d'effets indésirables (EI) totaux comprise entre 32% et 38,7%. Il s'agit majoritairement d'infections mineures à modérées estimées entre 12,7% et 15% et concernant principalement des voies aériennes supérieures. Le deuxième EI le plus fréquent est la réaction au point d'injection des biothérapies concernant entre de 5% et 33,7% des enfants et adolescents *(12–15)*. Les apparitions de cancer sous biothérapie chez l'enfant sont très rares et les seuls cas rapportés étaient des lymphomes *(16)*.

Les études de tolérances et méta-analyses pédiatriques sont plus rares en ce qui concernent les autres biothérapies. Les EI étaient tout de même estimés à 84,6% chez les enfants sous tocilizumab pour des AJI, dont 8,5% ont été considérés comme sévères *(17)*. Les infections des voies aériennes supérieures mineures (34%) et les réactions au site d'injection (20%) restent les EI les plus fréquemment rapportés *(18)*. Les proportions sont similaires sous anakinra avec 86% d'effets indésirables et seulement 1% d'EI graves *(19)* ; et sous canakinumab avec 100% de patients déclarants des EI dont 73% d'infection des voies aériennes supérieures mineures *(20)*.

Dermatoses associées aux biothérapies

En dehors des réactions cutanées au point d'injection, les données épidémiologiques dédiées aux effets indésirables cutanés apparaissant chez les enfants sous biothérapies sont pauvres.

Chez l'adulte, l'incidence des EI cutanés, quels qu'ils soient, sous anti-TNF alpha est estimé entre 20 et 62% *(21,22)*.

Chez l'enfant, l'étude finlandaise de Mälkönen et al. est la seule étude prospective ayant recueilli les dermatoses auprès des enfants traités par infliximab dans le cadre de MICI *(23)*. Cependant, seules les dermatoses inflammatoires ont été décrites. Elles ont concerné 47,6% des 84 enfants et adolescents de cette étude.
Les résultats des études de tolérance, rétrospectives, de l'enfant sont extrêmement disparates. Ils diffèrent quantitativement : les dermatoses sous biothérapie sont quasi-inexistantes dans certaines études car probablement non recherchées *(24–29)* alors qu'elles représentent les EI les plus fréquents dans d'autres avec 9,5% d'EI cutanés dans l'étude de Aloi et al. concernant des enfants traités par adalimumab pour des MICI, 27% d'éruptions pustuleuses palmo-plantaires dans l'étude de Machado and al. chez des enfants sous tocilizumab, 32% de rash cutanés chez des adultes et enfants sous anakinra dans l'étude de Kullenberg and al, 46% de troubles de la peau et des phanères pour Feist and al. chez des enfants sous canakinumab, jusqu'à 79% de dermatoses apparaissant chez des enfants et adolescents dont le traitement par biothérapie pour des AJI variait dans l'étude de Tarkiainen et al. *(18,19,30–32)*
La description séméiologique de ces EI cutanés diffère aussi selon les publications. En effet, la plupart de ces études sont des études rétrospectives, sans investigateur dermatologue pour fournir une description précise des dermatoses. Les EI cutanés recueillis, parfois en nombre, sont ainsi souvent caractérisés par les termes vagues « éruption cutanée » ou « rash ». La

description précise d'EI cutané par dermatologue est souvent manquante ou imprécise. Le caractère rétrospectif de ces études peut aussi impliquer une sous-estimation des dermatoses apparaissant sous biothérapie.
Peu de données de la littérature sont donc extrapolables et réutilisables.

Types de dermatoses

Les études prospectives pédiatriques concernant spécifiquement les dermatoses apparaissant sous biothérapie sont donc rares. Pourtant, de nombreux effets cutanés des traitement biologiques ont été décrits chez l'adulte ou dans des études de tolérance de l'enfant. On peut les classer en :

- **Effets indésirables dits paradoxaux** : Il s'agit en dermatologie d'apparition de **dermatoses inflammatoires** telles que du psoriasis, de l'eczéma, et beaucoup plus rarement d'un lupus (22–24), ou d'une hidradénite suppurée (36). L'adjectif « paradoxal » qualifie l'apparition d'un effet secondaire sous un biomédicament ; alors que ce biomédicament traite généralement cet effet. Ce sont les dermatoses qui ont le plus été étudiées sous biothérapie, car spécifiques de ces nouveaux traitements biologiques. Chez l'adulte sous anti-TNF alpha, la prévalence du psoriasis paradoxal a été estimée entre 1,6 et 22% (37–41) et celle de l'eczéma paradoxal entre 2,7% et 13% (21,37,39,41,42). L'incidence des dermatoses paradoxales chez l'enfant a été estimée entre 0,6 et 35% pour le psoriasis et 8,6 et 11% pour l'eczéma (23,32,43–45). 8,3% des enfants de l'étude de Mälkönen présentaient un psoriasis du cuir chevelu. Ce dernier peut être à l'origine d'alopécie lorsqu'il est très inflammatoire. Son caractère sévère est parfois à l'origine de l'arrêt de la biothérapie (56).
  De nombreuses autres dermatoses inflammatoires apparues sous biothérapie ont été décrites dans de petites séries ou case report : Sarcoïdose sous étanercept, adalimumab, infliximab ou même anakinra (19,46), SAPHO sous anakinra (47), granulomes annulaires sous anti-TNF alpha (48), dermatoses neutrophiliques sous infliximab (39), Vitiligo sous abatacept (49), ou encore dermatoses lichénoïdes sous anti-TNF alpha et abatacept (39,48,49).
  La physiopathologie de ces réactions inflammatoires et paradoxales n'est pas encore bien comprise : Des concentrations diminuées de TNF alpha semble induire une augmentation de l'activité interféron-alpha et une élévation des concentrations de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que IL-12, IL-17 et IL-23 (37,50–53).

- **Dermatoses infectieuses** : virales bactériennes ou fongiques. Elles ont initialement retenu l'attention des spécialistes devant le risque accru connu d'infection. En effet, une immunosuppression est présente chez ces patients à la fois à cause de la maladie inflammatoire sous-jacente, et à la fois à cause des biothérapies qui sont reconnues comme pourvoyeuses d'infections plus graves sur d'autres sites (pulmonaires, intestinales...)**.**

  Chez les enfants, l'étude finlandaise prospective de Tarkiainen et al, étudiant la tolérance de toutes les biothérapies (sauf canakinumab) chez les enfants souffrant d'une AJI, estime à 4% l'incidence des infections cutanées sous traitement, à 6% l'apparition de verrues et à 2% l'incidence de zona sous biothérapie. L'étude Yokota et al. rapporte une incidence de 10,5% de stomatite herpétique chez des enfants sous canakinumab (20)
- **Les troubles des phanères** : l'incidence des pelades sous anti-TNF alpha a été estimée à 1,9% dans l'étude de Cleynen et al, étudiant des adultes atteints de MICI, mais des cas ont aussi été décrits sous tous type d'anti-TNF alpha et sous tocilizumab (14,32,39,54,55).
- Aucune étude n'a étudié spécifiquement les **pathologies des muqueuses** pouvant apparaitre sous biothérapie ;
- Le sur-risque de développer des **cancers cutanés** non mélaniques a été retrouvé dans plusieurs études chez les **adultes** (21,39,42) sous anti-TNFα avec une incidence allant jusqu'à 3,9% (42). Aucune étude purement pédiatrique n'a retrouvé de cancer cutané sous biothérapie. Un suivi annuel dermatologique chez tous les adultes traités par biothérapie est obligatoire pour cette raison, et n'est pas mis en place chez les enfants.
- Certains auteurs relatent l'apparition d'une **xérose cutanée**, notamment chez 10,5% des patients sous canakinumab dans l'étude de Yokota and al (20), et entre 2,1 et 4,7% sous anti-TNF alpha dans les études de Flendrie and al. et Tillack and al. (37,42). Aucune de ces études ne concernait spécifiquement la population pédiatrique.

L'ensemble des dermatoses décrites précédemment sous biothérapie sont à l'origine de consultations en dermatopédiatrie. Or, peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux dermatoses apparaissant chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques et aucune n'a été menée prospectivement par une équipe de dermatologie.

Pourtant, ces réactions paradoxales et autres manifestations dermatologiques peuvent être à l'origine d'un retentissement important sur la qualité de vie de l'enfant : soit par le caractère affichant ou désagréable de la dermatose, soit par la nécessité d'une suspension de la biothérapie, parfois dernière ou seule ligne de traitement efficace disponible dans les pathologies chroniques traitées.

Nous avons donc voulu réaliser une étude prospective, dans laquelle l'ensemble des enfants et adolescents traités par biothérapie, toute indication confondue, dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques seraient vus en consultation de dermatologie pour un examen cutané systématique. Nous voulions ainsi déterminer les incidences de chaque dermatose sous biothérapie.

Dans un second temps, nous voulions comparer les caractéristiques des patients ayant présenté des dermatoses à ceux n'en ayant pas déclaré.

Enfin, nous avons cherché à savoir quels traitements étaient introduits pour résoudre ces effets secondaires cutanés.

PATIENTS ET MÉTHODE

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive monocentrique rétrospective et prospective au CHU d'Amiens, menée du mois de mars 2019 au mois d'août 2019. Cette étude a été réalisée avec le soutien institutionnel de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI).

L'étude a été intitulée « MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES APPARAISSANT CHEZ LES ENFANTS TRAITÉS PAR BIOTHÉRAPIE DANS LE CADRE DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES » avec comme abréviation MDEBMIC.

Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de décrire l'incidence et le type d'effets indésirables cutanés chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre étude sont de comparer les caractéristiques des patients présentant des effets indésirables cutanés à ceux n'en présentant pas et de recueillir les traitements, topiques ou systémiques, introduits pour traiter les dermatoses apparaissant sous biothérapie.

Population étudiée

<u>Critères d'inclusion :</u>

- Âge ≤ 18 ans au moment de l'inclusion ;
- Traités par une des biothérapies suivantes, ayant l'AMM en pédiatrie : adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab, étanercept, tocilizumab, canakinumab, anakinra, abatacept ;
- Pour une pathologie inflammatoire chronique gastroentérologique, dermatologique, rhumatologique ou ophtalmologique ;
- Pris en charge au CHU d'Amiens ;
- Et pour lesquels le Consentement exprès des parents et la non opposition du mineur ont été recueillis.

Critères de non inclusion :

- Âge > 18 ans
- Patient non affilié à un régime de la sécurité sociale.

Déroulement de l'étude et données recueillies

Tous les enfants traités par une des biothérapies et respectant les critères d'inclusion dont nous avions la connaissance ont été convoqués dans le service de dermatologie pour une consultation dermatologique systématique.
Les patients pouvaient aussi à tout moment demander une consultation supplémentaire en dermatologie en cas d'apparition de lésions cutanées.

Lors de la visite, le médecin informait le patient et ses parents de l'objectif de l'étude et répondait à toutes leurs questions. Une note d'information était donnée aux parents, ainsi qu'un exemplaire adapté à l'âge du patient (Annexes 1 et 2). Si le patient et ses parents signaient le formulaire de consentement, le patient pouvait être inclus dans notre étude.

Toutes les données étaient recueillies par le médecin menant la consultation à l'aide d'un questionnaire papier (Annexe 3).

La consultation se déroulait alors en deux temps. En premier lieu avait lieu un interrogatoire recueillant :

- Des données épidémiologiques (âge, sexe, IMC) ;
- Les antécédents familiaux et personnels du patient ;
- Les caractéristiques de la pathologie : Type, âge au début de la maladie, durée de la maladie ;
- Les caractéristiques du traitement par biothérapie (type, indication, dosage, date de début, ligne de traitement et le cas échéant, ligne de biothérapie), des traitements immunosuppresseurs associés, et des traitements ayant précédés la mise sous biothérapie.
- Les dermatoses ayant pu apparaitre depuis le début du traitement par biothérapie jusqu'à notre consultation (inflammatoires notamment psoriasis et eczéma, et s'ils avaient été

considérés comme paradoxaux par un dermatologue ; infectieux en précisant s'il s'agissait d'infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires ; l'apparition d'une xérose cutanée, de troubles des phanères ou de pathologie des muqueuses) ainsi que les répercussions de ces dermatoses sur la qualité de vie du patient tels que le prurit, la gêne sociale, l'apparition de troubles de l'humeur ou de douleur.
Si des dermatoses étaient apparues avant notre consultation et n'était plus présentes, nous demandions si des consultations dermatologiques avaient eu lieu pour les caractériser et si possible, nous récupérions les comptes rendus de ces consultations pour éviter des erreurs de classement de ces pathologies.
Nous demandions aussi quel avait été le délai entre l'introduction de la biothérapie et l'apparition des dermatoses.

Dans un second temps, nous réalisions un examen clinique dermatologique complet avec examen cutané, un examen des phanères et des muqueuses et si besoin un examen dermoscopique des nævi. Nous avons systématiquement vérifié qu'aucunes des lésions dermatologiques citées ci-dessus n'étaient apparues sous biothérapie.
Si besoin, une photographie avec accord signé du patient et de ses parents était réalisée.

Concernant les dermatoses infectieuses, des prélèvements locaux étaient réalisés dès que jugés pertinents par l'examinateur.
La réalisation de biopsie cutanée des dermatoses ne faisait pas partie du protocole de l'étude.

En cas de dermatose sous biothérapie, une consultation systématique de contrôle dans le cadre des bonnes pratiques était proposée.

Analyse des données recueillies à l'interrogatoire et à l'examen dermatologique

Lors de l'examen clinique dermatologique, nous n'avons pas retenu la dermatose « acné », qui ne nous semblait pas pertinente dans notre étude car extrêmement fréquente dans la population adolescente. Nous avons également exclu les « réactions au point d'injection » lors de l'interrogatoire, car il s'agit de réactions immédiates au point d'injection, déjà étudiées et connues dans le cadre de traitement par biothérapie.

Concernant les dermatoses inflammatoires, nous avons considéré comme « dermatose paradoxale », toute dermatose apparaissant ou s'aggravant sous biomédicament alors que celui-ci est habituellement utilisé dans le traitement de la dermatose.

Mise à disposition des données

L'ensemble des données recueillies étaient stockées sur papier dans le classeur réservé à l'étude, auquel l'auteur et le directeur de la thèse avaient accès.

Analyses statistiques

Les données de questionnaires ont été saisies à l'aide du tableau Microsoft Excel.

L'analyse descriptive de la population a été réalisée à partir du logiciel Excel.

Pour les variables qualitatives, les effectifs et proportions ont été estimés. L'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) est fourni pour chacune des variables. Pour les variables quantitatives, les moyennes et écarts types ont été estimés.

Calculs d'incidence

Tous les calculs d'incidence ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel.

Analyse univariée

Les tests de comparaison ont été réalisés à l'aide du logiciel R.

Tests paramétriques

Lorsque les conditions d'application étaient remplies, les moyennes ont été comparées à l'aide du test t de Welch. La comparaison des proportions a été réalisée à l'aide du test exact de Fisher.

Test non paramétriques

Lorsque les conditions d'application n'étaient pas réunies, la comparaison des médianes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney-Wilcoxon. La comparaison des proportions a été réalisée à l'aide du test exact Fisher.

Pour l'ensemble de ces tests le risque alpha retenu a été fixé à 0,05.

Protocole d'étude et accord d'éthique

Le protocole de l'étude MDEBMIC, Version 1 du 03/09/2018 est accessible dans le service de dermatologie du CHU d'Amiens ou à la Direction de la recherche clinique du CHU d'Amiens. Le code promoteur est PI2018-843-0048 et le Numéro ID-RCB : 2018-A03069-46

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de CPP Sud Med II le 5/03/2019.

RÉSULTATS

Population de l'étude

Nous avons inclus 90 patients dans l'étude, pour un total de 99 lignes de biothérapie.

a) Caractéristiques des patients de l'étude et de leur pathologie

Tableau 2 : Caractéristiques des enfants de l'étude et de leur pathologie

	Total	Maladie de Crohn	RCH	AJI	Uvéite	Autres
Pathologie	90 (100%)	53 (58%)	9 (10%)	19 (21%)	9 (10%)	7 (8%)
Caractéristiques des patients						
Sexe (féminin)	50 (56%)	28 (52%)	2 (22%)	4 (21%)	3 (33%)	4 (57%)
Âge moyen	13,6 ans	14,5 ans	13,9 ans	12,2 ans	11,5 ans	10,7 ans
Poids moyen en DS	+ 0,58	+ 0,25	+ 0,9	+ 0,9	+ 1,32	+ 2,03
Taille moyenne en DS	+ 0,4	+ 0,14	+ 0,7	+ 0,7	+ 0,74	+ 0,40
IMC moyen	20,17	20,36	20,2	19,56	20,18	21,49
Antécédents personnels						
Psoriasis	5 (6%)	2 (4%)	-	1 (5,2%)	-	2 (29%)
Eczéma	14 (16%)	9 (16%)	1 (11%)	2 (11%)	1 (11%)	2 (29%)
Asthme	10(11%)	4 (8%)	1 (11%)	4 (21%)	2 (22%)	0
Rhinite allergique	15 (17%)	6 (11%)	3 (33%)	5 (26%)	1 (11%)	1 (14%)
Antécédents familiaux						
Psoriasis	17 (19%)	9 (16%)	1 (11%)	4 (21%)	1 (11%)	2 (29%)
Eczéma	24 (27%)	10 (19%)	4 (44%)	5 (26%)	3 (33%)	3 (42%)
Asthme	32 (36%)	15 (28%)	4 (44%)	5 (26%)	2 (22%)	6 (86%)
Rhinite allergique	25 (28%)	17 (32%)	1 (11%)	5 (26%)	1 (11%)	2 (29%)
Pathologie inflammatoire chronique (toute spécialités confondues)	22 (24%)	13 (26%)	4 (44%)	1 (5,2%)	0	1 (14%)
Pathologie						
Âge moyen au diagnostic (années)	9,8 ans	11,1 ans	10,2 ans	6,6 ans	6,7 ans	6,6 ans
Durée moyenne de la maladie lors de l'étude (années)	3,8 ans	3,4 ans	3,6 ans	5,6 ans	4,7 ans	4,1 ans

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 13,6 ans (5-18 ans) et la population était majoritairement féminine avec 56% de filles (50/90).

Les courbes staturo-pondérales des patients se trouvaient en moyenne entre 0 et + 1DS, bien que les minimales et maximales de chaque courbe étaient très éloignées : de -3,5DS à + 6,5DS

pour le poids, et de -3DS à + 4,5DS pour la taille. L'IMC moyen était calculé à 20,17 avec des valeurs extrêmes entre 13,42 et 35,56.

44% (40/90) des enfants et adolescents avaient au moins un antécédent d'atopie (eczéma, asthme et/ou rhinite allergique) et 6% (5/90) comptait un antécédent personnel de psoriasis avant le traitement par biothérapie.

19% (17/90) des patients possédaient des antécédents familiaux de psoriasis au 1er ou eu 2ème degré et 70% (63/90) d'atopie. 24% (22/90) de nos patients avaient des antécédents familiaux de pathologie inflammatoire chronique : rhumatologiques chez 4 patients (spondylarthropathies et arthrites juvéniles idiopathiques), et gastroentérologiques chez 15 patients (Maladie de Crohn, rectocolites hémorragiques et cholangite sclérosante idiopathique).

La majorité, soit 69% (62/90) de nos patients étaient suivis pour une MICI. Plusieurs patients étaient suivis pour deux pathologies inflammatoires simultanées : 6% (5/90) étaient suivis à la fois pour une AJI et une uvéite, 1% (2/90) étaient suivis pour une AJI associé à une maladie de Crohn et un patient était suivi pour un psoriasis associé à un rhumatisme psoriasique. 3% (3/90) souffraient d'une maladie auto-inflammatoire non étiquetée. 1% (1/90) souffrait d'un psoriasis palmo-plantaire, d'une amylose AA suite à un déficit en mévalonate kinase, d'un rhumatisme psoriasique ou d'une ostéomyélite chronique multifocale.

L'âge moyen au début de la maladie, toutes pathologies confondues, était de 9,8 ans (2-17 ans). Il était plus élevé dans les MICI que dans les autres pathologies.
Lors des inclusions, la durée moyenne de la maladie inflammatoire chronique chez les patients était de 3,8 ans (0-13 ans). Cette durée était prolongée chez les patients dont la pathologie débutait plus tôt dans l'enfance (AJI et uvéite).

b) Caractéristiques des biomédicaments

Au total 99 lignes de biothérapie ont été recueillies, rétrospectivement et prospectivement, chez les 90 patients inclus dans l'étude.

En moyenne, les patients étaient traités depuis 30 mois par biothérapie lors de la consultation en dermatologie (1-108 mois). Les patients souffrant de RCH étaient en général traités depuis moins longtemps que les autres par biothérapie (19 mois).

86% (85/99) des lignes de biothérapie consistaient en un traitement par anti-TNF alpha. Les patients traités pour une MICI étaient quasi exclusivement traités par cette classe de biothérapie (100% pour ceux ayant une RCH et 96% pour ceux ayant une MC) et majoritairement par infliximab (50% (35/69)) et adalimumab (40% (28/69)).
L'anti-IL6 tocilizumab était exclusivement utilisé pour des pathologies rhumatologiques (7/99 AJI et 1/99 maladie inflammatoire non étiquetée, à prédominance articulaire) et les uvéites.
Les autres classes de biothérapies restaient peu utilisées : 2% (2/99) des lignes consistaient en un traitement par l'anti-IL12-23 ustekinumab ou par l'anti-IL-1 canakinumab ; et 1% (1/99) par l'anti-R-IL1 l'anakinra ou l'anti-CTLA4 abatacept ; et étaient souvent indiquées dans des pathologies plus rares ou pathologies inflammatoires non étiquetées.

Les posologies des biothérapie utilisées correspondaient majoritairement à la dose recommandée par l'AMM : 63% (62/99). 4% des patients (4/99) avaient une posologie moindre par rapport à celle recommandée par l'AMM car en cours de décroissance ; 30% (30/99) recevaient une dose majorée jusqu'à une posologie double ; deux patients recevaient une posologie double jusqu'à triple de celle recommandée et un jusqu'au quadruple de la dose recommandée, pour faire face à des échappements thérapeutiques.

25% (25/99) des lignes de biothérapie étaient associées à au moins un traitement immunosuppresseur : 19% (19/99) des lignes de biothérapie étaient associées à un traitement par méthotrexate, toutes indications confondues en dehors de la RCH, dont la posologie moyenne était de 0,25mg/kg/jour. 7% (7/99) des lignes de biothérapie dans le cadre de MICI étaient associées à un traitement par Azathioprine, 3% (3/99) étaient associées à une corticothérapie et 1% (1/99) était associé à de la Mésalazine.

En moyenne, les patients avaient reçu une à deux lignes de traitement avant le passage à un traitement par biothérapie (moyenne = 1,6 lignes). Seuls 8% (8/99) des lignes de biothérapies avaient été prescrites d'emblée. Les biothérapies ont été majoritairement utilisées en 2ème ligne (39% 38/99) et 3ème ligne (35% (35/99)).

44% (n=44) des lignes de biothérapie avaient été précédés par un traitement par Azathioprine, 30% (n=30) par du MODULEN, 28% (n=28) par de la corticothérapie, 27% (n=27) par de Méthotrexate, 22% (n=22) par de la Mésalazine, et 12% (n=12) par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Tableau 3 Caractéristiques des biothérapies utilisées selon les indications

	Total	Maladie de Crohn	RCH	AJI	Uvéite	Autres
Traitement par biothérapie (total)	*99*	*57*	*12*	*21*	*11*	*7*
Âge moyen lors de la mise sous biothérapie (années)	11,2 ans	12,2 ans	12 ans	9 ans	8,5 ans	8,4 ans
Durée moyenne de traitement par biothérapie lors de l'étude (mois)	30 mois	30 mois	19 mois	34 mois	32 mois	32 mois
Type de biothérapie						
Anti TNF alpha	85 (86%)	55 (96%)	12 (100%)	13 (62%)	9 (82%)	3 (42%)
adalimumab	43 (43%)	24 (42%)	4 (7%)	8 (14%)	8 (14%)	3 (42%)
infliximab	36 (36%)	31 (54%)	4 (7%)	3 (5%)	1 (2%)	-
golimumab	4 (4%)		4 (7%)	-	-	-
étanercept	2 (2%)	-	-	2 (4%)	-	-
Anti IL-6, tocilizumab	8 (8%)	-	-	7 (12%)	2 (4%)	1 (14%)
Anti IL-1, canakinumab	2 (2%)	-	-	-	-	2 (28%)
Anti IL-12 et IL-23, ustekinumab	2 (2%)	2 (4%)	-	-	-	-
Anti R-IL-1, anakinra	1 (1%)	-	-	-	-	1 (14%)
Anti CTLA-4, abatacept	1 (1%)	-	-	1 (2%)	-	-
Posologie par rapport à l'AMM						
Inférieure	4 (4%)	-	-	3 (14%)	1 (9%)	1 (14%)
Recommandée	62 (63%)	34 (60%)	8 (67%)	13 (62%)	7 (64%)	4 (57%)
Supérieure jusqu'à double dose	30 (30%)	20 (35%)	4 (33%)	5 (24%)	3 (27%)	2 (28%)
Supérieure à double dose	3 (3%)	3 (5%)	-	-	(0%)	-
Traitement immunosuppresseur associé	*25 (25%)*					
azathioprine	7 (7%)	5 (9%)	2 (17%)	-	-	-
méthotrexate	19 (19%)	11 (19%)	-	4 (19%)	3 (27%)	2 (28%)
Dose moyenne de méthotrexate (mg/kg/j)	0,3	0,27	-	0,36	0,28	0,19
corticothérapie systémique	3 (3%)	2 (4%)	1 (8%)	-	-	-
mélasazine ou olsalazine	1 (1%)	-	1 (8%)	-	-	-

Tableau 4 : Traitements ayant précédés la ligne de biothérapie actuelle

	Total	Maladie de Crohn	RCH	AJI	Uvéite	Autres
Traitement par biothérapie (total des lignes reçues)	*99*	*29*	*5*	*11*	*7*	*7*
Traitement ayant précédé la mise sous biothérapie						
azathioprine	44 (44%)	36 (63%)	8 (67%)	1 (5%)	-	-
méthotrexate	27 (27%)	11 (19%)	1 (8%)	14 (67%)	4 (36%)	2 (28%)
corticothérapie systémique	28 (28%)	11 (19%)	7 (58%)	8 (38%)	6 (55%)	1 (14%)
mélasazine ou olsalazine	22 (22%)	14 (25%)	8 (67%)	-	-	-
AINS	12 (12%)	1 (2%)	-	7 (33%)	2 (18%)	4 (57%)
Modulen ®	30 (30%)	28 (49%)	2 (17%)	2 (10%)	-	-
Place de la biothérapie dans la prise en charge thérapeutique						
1ère ligne	8 (8%)	4 (7%)	-	3 (14%)	3 (27%)	-
2ème ligne	37 (37%)	18 (32%)	5 (42%)	7 (33%)	4 (36%)	6 (85%)
3ème ligne	35 (35%)	24 (42%)	2 (17%)	7 (33%)	4 (36%)	1 (14%)
4ème ligne et plus	18 (18%)	11 (19%)	5 (42%)	4 (19%)	-	-
Nombre de biothérapie précédente						
1ère biothérapie	81 (82%)	53 (93%)	7 (58%)	13 (62%)	8 (73%)	6 (85%)
2ème biothérapie	13 (13%)	4 (7%)	4 (33%)	4 (19%)	1 (9%)	1 (14%)
3ème biothérapie et plus	5 (5%)	-	1 (8%)	4 (19%)	2 (18%)	-

OBJECTIF PRINCIPAL

Incidence des dermatoses chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de pathologie inflammatoire chronique

Analyse des données prospectives

L'ensemble des dermatoses décrites ci-dessous n'étaient pas présentes avant les traitements par biothérapie. Les incidences calculées sont issues des données recueillies lors des examens cliniques pendant les consultations dans le cadre du protocole. Les dermatoses recueillies rétrospectivement à l'interrogatoire n'ont pas été inclues dans le calcul d'incidence pour éviter tout biais de classement ou de mémorisation.

Lors des consultations, au moins une dermatose a été notée chez 83% (74/90) de nos patients.
Certains patients présentaient plusieurs dermatoses simultanément.

Tableau 5 : Incidence des dermatoses chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques

	Tout patient
Nombre de patients (total)	90
Dermatoses toutes confondues	74 (83%)
Xérose cutanée	39 (43%)
Dermatoses inflammatoires	40 (44%)
Éruptions eczématiformes	13 (14%)
Éruptions psoriasiformes	32 (36%)
Considérées comme paradoxales	37 (41%)
Éruption eczématiforme paradoxale	11 (12%)
Éruption psoriasiforme paradoxale	31 (34%)
Dermatoses infectieuses	34 (38%)
Bactériennes	22 (24%)
Virales	12 (13%)
Fongiques	14 (16%)
Atteintes unguéales	8 (9%)
Qualité de vie	
Prurit	17 (19%)
Gêne sociale	3 (3%)
Troubles de l'humeur	4 (4%)
Douleur	2 (2%)

Xérose cutanée

Nous avons remarqué une xérose cutanée chez 43% (39/90) des enfants et adolescents sous biothérapie. 5 patients présentaient une kératose pilaire, possiblement révélée ou aggravée par la xérose cutanée.

Les cas de xérose cutanée s'observaient dans toutes les biothérapies, sauf sous abatacept et anakinra. 100% (2/2) des patients sous canakinumab ou ustekinumab étaient atteints.

Dermatoses inflammatoires et réactions paradoxales

Nous avons observé une dermatose inflammatoire chez 44% (40/90) de nos patients lors des examens cliniques : 14% (13/90) présentaient des lésions eczématiformes et 36% (32/90) des lésions psoriasiformes.

Après étude des antécédents personnels de chaque patient, 11 des 13 lésions eczématiformes et 31 des 32 lésions psoriasiformes découvertes à l'examen clinique ont été considérées comme des réactions cutanées paradoxales aux biothérapies respectives de chaque patient. 93% des dermatoses inflammatoires observées à l'examen clinique étaient donc considérées comme des réactions paradoxales aux biothérapies. Deux patients présentaient à la fois une éruption psoriasiforme et une éruption eczématiforme paradoxale sous forme de « psoriasis eczématisé ». Seul un patient ayant un antécédent de psoriasis et ayant présenté une éruption psoriasiforme lors de son traitement a été considéré comme présentant une dermatose paradoxale du fait de l'aggravation de ce psoriasis, et la localisation inhabituelle de celui-ci au niveau du cuir chevelu et rétro-auriculaire.

Au total, 41% (37/90) de nos patients ont présenté des réactions considérées comme paradoxales lors des examens cliniques réalisés lors de nos consultations.

Tableau 6 : Localisation des éruptions psoriasiformes paradoxales

	Psoriasis paradoxal
Psoriasis en goutte	1
Psoriasis génital	1
Psoriasis inversé	2
Éruption psoriasiforme du cuir chevelu	28
Éruption psoriasiforme rétro-auriculaire	6
Acropulpite	1

La localisation la plus fréquente de lésions psoriasiformes étaient au niveau du cuir chevelu (28/39 localisations de psoriasis paradoxal). Certains patients possèdent plusieurs localisations

de psoriasis à la fois. Les psoriasis paradoxaux concernaient tous moins de 10% de la surface corporelle.

Figure 3. Psoriasis rétro-auriculaire fissuraire

La présentation séméiologique des éruptions psoriasiformes étaient différente de la clinique du psoriasis « non-induit » : On observait peu de plaques bien limitées mais plutôt des lésions au bordures légèrement plus émiettées, inflammatoires, squameuses, de couleur parfois plus orangée, mais occupant les zones bastions du psoriasis. Il était parfois difficile de différencier un eczéma d'un psoriasis, conduisant au terme de « psoriasis eczématisé », notamment lorsqu'il siégeait sur le tronc. Les atteintes du cuir chevelu étaient disparates, pouvant correspondre pour les plus légères à un état squameux du cuir chevelu avec une inflammation mineure, à de véritables psoriasis en plaque pour les plus sévères. Aucune atteinte alopéciante du cuir chevelu n'a été remarquée lors de notre étude.

Figure 4. **Acropulpite psoriasiforme**

L'eczéma paradoxal observé dans notre étude était pour 90% des patients limité à moins de 10% de la surface corporelle. Un patient avait un eczéma touchant 30% de sa surface corporelle. En comparaison au psoriasis paradoxal, il nous a semblé que l'eczéma paradoxal se situait plutôt en sous-auriculaire, sous le lobe de l'oreille, qu'en rétro-auriculaire.

Tableau 7 : Localisation de l'eczéma paradoxal

	Eczéma paradoxal
Sous-auriculaire	3
Cuir chevelu	1
Diffus	3
Plis des coudes/genoux	2
Péri-ombilical	1

Figure 5. **Eczéma sous auriculaire**

45% des patients sous Anti-TNFα présentaient au moins une dermatose paradoxale : la moitié des patients sous adalimumab (20/41) et sous étanercept (1/2), 40% des patients sous infliximab, et un tiers des patients sous golimumab (1/3). A noter qu'aucune dermatose inflammatoire n'est apparue sous ustekinumab, abatacept ou anakinra.

L'apparition d'une dermatose paradoxale ne dépendait pas de la pathologie que présentaient les patients : 43% des patients suivis pour une maladie de Crohn en présentait à l'examen, 56% des patients suivis pour une RCH, 42% des patients suivis pour une AJI, et 33% des patients suivis pour une uvéite inflammatoire.

Dermatoses infectieuses

Au total, 38% (34/90) de nos patients présentaient au moins une dermatose d'origine infectieuse lors de l'examen clinique : 24% (22/90) d'origine bactérienne ; 13% (12/90) d'origine virale ; 16% (14/90) d'origine fongique ; 2% d'origine parasitaire.

Tous les types de biothérapies comptaient des épisodes infectieux.

Dermatoses infectieuses bactériennes

Sur les 22 patients souffrant de dermatoses d'origine bactérienne retrouvées à l'examen clinique, il existait 7 impétigos des gîtes staphylococciques, majoritairement narinaires, et parfois concernant plusieurs gîtes staphylococciques tels qu'auriculaires et ombilicaux.

12 folliculites ont été décrites, sans localisation préférentielle. Elles pouvaient siéger au niveau des bras, des cuisses, du siège, du tronc ou du dos.

Deux panaris (un siégeant à un doigt, l'autre au niveau d'un orteil) ont été décrits, ainsi que deux kératolyses ponctuées à corynébactérie.

Figure 6. Impétigo narinaire

Dermatoses infectieuses virales

Sur les 12 patients souffrant de dermatoses d'origine virale, 11 étaient des verrues vulgaires palmaires ou plantaires parfois isolées, parfois multiples. Une patiente présentait ainsi une vingtaine de verrues palmaires apparues après le début de sa biothérapie par infliximab et un autre de nombreuses verrues planes sur le tronc sous traitement par adalimumab.

Un patient présentait un zona cervical.

Dermatoses infectieuses fongiques

Sur les 14 patients souffrant de dermatoses d'origine fongique en consultation, on comptait 6 intertrigos inter-orteils, 3 pityriasis versicolor, 2 perlèches des commissures labiales, 2

onychomycoses, une dermatophytie de la peau glabre, une candidose vulvaire et une dermite séborrhéique du visage.

Dermatoses infectieuses parasitaires

Les 2 patients présentant une dermatose d'origine parasitaire avaient une pédiculose du cuir chevelu.

Atteinte unguéale

Concernant les atteintes unguéales, 5 patients présentaient une onychoschysie, 3 une trachyonychie.

Atteinte du cuir chevelu

Aucune atteinte du cuir chevelu (hormis les cas de sébopsoriasis comptabilisé dans les dermatoses inflammatoires) n'a été constaté lors de nos examens cliniques, notamment aucune pelade.

Atteinte muqueuse

Aucune atteinte muqueuse non infectieuse n'a été retrouvé lors de nos examens cliniques.

Examen des nævi

Sur l'ensemble de nos patients, trois avaient des nævi atypiques. Nous avons proposé une surveillance pour deux d'entre eux (sous infliximab et adalimumab) et l'exérèse d'un naevus vulvaire suspect chez une patiente sous infliximab.

Atteinte de la qualité de vie

Sur les 90 patients vus en consultation, 18% (17/90) exprimaient un prurit, soit *sine materia*, soit associé à une dermatose sous-jacente apparues lors du traitement par biothérapie. 5 patients avaient une dermite séborrhéique ; 8 avaient un eczéma, dont 7 paradoxal ; 5 avaient un psoriasis, dont 3 paradoxal ; 9 présentaient une xérose cutanée ; 1 cas de prurit *sine materia* a été remarqué.

2% (2/90) relataient des symptômes douloureux : l'un avait une acropulpite sévère, l'autre un psoriasis rétro-auriculaire fissuraire.

3% (3/90) relataient une gêne sociale quant à leur symptomatologie cutanée : un psoriasis eczématisé, un prurit *sine materia* entrainant des lésions de grattage visibles et une xérose cutanée importante, sans dermatose associée. 4% (4/90) un retentissement sur leur humeur. Ils

étaient atteints d'impétigo chroniques narinaires, de xérose cutanée entrainant un prurit, d'une dermite séborrhéique et d'un psoriasis paradoxal rétro-auriculaire.

L'ensemble des classes de biothérapie pouvaient être concernées par une altération de la qualité de vie des patients.

Autres dermatoses

4% (4/90) de nos patients présentaient d'autres dermatoses, non catégorisées ci-dessus.
Il s'agissait de grains de millium multiples du visage pour un patient, de vergetures lombaires apparues subitement après une cure d'infliximab chez un autre. Une porokératose de Mibelli était retrouvée chez un autre patient. Un patient, ayant consulté directement après sa perfusion d'infliximab présentait une réaction inflammatoire au site d'injection.

Tableau 8 : Incidence des dermatoses apparaissant chez les enfants traités par anti-TNFα dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques

	Anti-TNF α	Adalimumab	Infliximab	Étanercept	Golimumab
Nombre de patient (total)	76	41	30	2	3
Dermatoses toutes confondues	60 (79%)	34 (83%)	22 (73%)	2 (100%)	2 (67%)
Xérose cutanée	32 (42%)	18 (44%)	13 (43%)	1 (50%)	
Dermatoses inflammatoires	37 (49%)	22 (54%)	13 (43%)	1 (50%)	1 (33%)
Éruption eczématiforme	12 (16%)	8 (20%)	3 (10%)	1 (50%)	
Éruption psoriasiforme	30 (39%)	17 (41%)	11 (37%)	1 (50%)	1 (33%)
Considérées comme paradoxales	34 (45%)	20 (49%)	12 (40%)	1 (50%)	1 (33%)
Éruption eczématiforme paradoxale	10 (13%)	7 (17%)	2 (7%)	1 (50%)	
Éruption psoriasiforme paradoxale	29 (38%)	16 (39%)	11 (37%)	1 (50%)	1 (33%)
Dermatoses infectieuses	26 (34%)	14 (34%)	9 (30%)	1 (50%)	2 (67%)
Bactériennes	17 (22%)	9 (22%)	7 (23%)		1 (33%)
Virales	10 (13%)	5 (12%)	3 (10%)	1 (50%)	1 (33%)
Fongiques	11 (14%)	5 (12%)	5 (17%)		1 (33%)
Atteinte unguéale	8 (11%)	4 (10%)	3 (10%)	1 (50%)	
Qualité de vie					
Prurit	13 (17%)	10 (24%)	3 (10%)	-	-
Gêne sociale	2 (3%)	2 (5%)	-	-	-
Troubles de l'humeur	3 (4%)	3 (7%)	-	-	-
Douleur	2 (3%)	1 (2%)	1 (3%)	-	-

Tableau 9 : Incidence des dermatoses apparaissant chez les enfants traités sous autres biothérapie que les anti-TNF alpha dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques

	Tocilizumab	Ustekinumab	Canakinumab	Abatacept	Anakinra
Nombre de patients (total)	8	2	2	1	1
Dermatoses toutes confondues	8 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Xérose cutanée	3 (38%)	2 (100%)	2 (100%)	-	-
Dermatoses inflammatoires	2 (25%)	-	1 (50%)	-	-
Éruption eczématiforme	1 (13%)	-	-	-	-
Éruption psoriasiforme	1 (13%)	-	1 (50%)	-	-
Considérée comme paradoxales	2 (25%)	-	1 (50%)	-	-
Éruption eczématiforme paradoxale	1 (13%)	-	-	-	-
Éruption psoriasiforme paradoxale	1 (13%)	-	1 (50%)	-	-
Dermatoses infectieuses	5 (63%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (100%)	1 (100%)
Bactériennes	3 (38%)	1 (50%)	-	1 (100%)	-
Virales	2 (25%)	-	-	-	-
Fongiques	1 (13%)	-	1 (50%)	-	1 (100%)
Qualité de vie					
Prurit	2 (25%)	1 (50%)	-	-	1 (100%)
Gêne sociale	1 (13%)	-	-	-	-
Troubles de l'humeur	1 (13%)	-	-	-	-

Tableau 10 : Incidence des dermatoses apparaissant chez les enfants traités par biothérapie selon leur pathologie inflammatoire chronique

	MC	RCH	AJI	Uvéite	Autres
Nombre de patients (total)	53	9	19	9	7
Dermatoses toutes confondues	41 (77%)	6 (67%)	18 (95%)	9 (100%)	6 (86%)
Xérose cutanée	23 (43%)	4 (44%)	8 (42%)	3 (33%)	3 (43%)
Dermatoses inflammatoires	23 (43%)	5 (56%)	8 (42%)	4 (44%)	4 (57%)
Éruption eczématiforme	6 (11%)	1 (11%)	5 (26%)	2 (22%)	1 (14%)
Éruption psoriasiforme	20 (38%)	4 (44%)	5 (26%)	2 (22%)	3 (43%)
Considérées comme paradoxales	23 (43%)	5 (56%)	8 (42%)	3 (33%)	2 (29%)
Éruption eczématiforme paradoxale	4 (8%)	2 (22%)	5 (26%)	1 (11%)	1 (14%)
Éruption psoriasiforme paradoxale	21 (40%)	4 (44%)	5 (26%)	2 (22%)	1 (14%)
Dermatoses infectieuses	21 (40%)	2 (22%)	9 (47%)	2 (22%)	2 (29%)
Bactériennes	14 (26%)	2 (22%)	5 (26%)	1 (11%)	1 (14%)
Virales	7 (13%)	1 (11%)	4 (21%)	1 (11%)	
Fongiques	9 (17%)	1 (11%)	2 (11%)	1 (11%)	2 (29%)
Atteinte unguéale	6 (11%)		1 (5%)		1 (14%)
Qualité de vie					
Prurit	7 (13%)	1 (11%)	3 (16%)	4 (44%)	4 (57%)
Gêne sociale	1 (2%)		1 (5%)	1 (11%)	
Troubles de l'humeur	1 (2%)		1 (5%)	2 (22%)	
Douleur	2 (4%)				

Analyse des données rétrospectives : incidences et délais d'apparition

Lors de nos consultations, un interrogatoire était réalisé pour rechercher l'apparition de dermatoses avant notre consultation, et estimer leur délai d'apparition.

Tableau 11 : Incidence des dermatoses chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques – **Données rétrospectives sur 99 lignes de biothérapies comparées aux données prospectives seules, et aux incidences combinées des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.**

	Données rétrospectives (interrogatoire)	*Données prospectives (examen clinique)*	*Donnes combinées (interrogatoire et examen clinique)*
Nombre de lignes de biothérapie / Patients (total)	99 lignes	90 patients	*90 patients*
Dermatoses toutes confondues	74 (75%)	*74 (83%)*	*82 (91%)*
Xérose cutanée	30 (30%)	*39 (43%)*	*47 (52%)*
Dermatoses inflammatoires	40 (44%)	*40 (44%)*	*58 (64%)*
Éruption eczématiforme	14 (14%)	*13 (14%)*	*23 (26%)*
Éruption psoriasiforme	30 (30%)	*32 (36%)*	*43 (48%)*
Considérées comme paradoxales	31 (31%)	*37 (41%)*	*48 (53%)*
Éruption eczématiforme paradoxale	8 (8%)	*11 (12%)*	*16 (18%)*
Éruption psoriasiforme paradoxale	27 (28%)	*31 (34%)*	*40 (44%)*
Dermatoses infectieuses	35 (36%)	*34 (38%)*	*50 (56%)*
Bactériennes	19 (20%)	*22 (24%)*	*29 (32%)*
Virales	18 (18%)	*12 (13%)*	*26 (29%)*
Fongiques	3 (3%)	*14 (16%)*	*13 (14%)*
Atteinte unguéale	9 (9%)	*8 (9%)*	*15 (17%)*
Atteinte des phanères (cheveux)	12 (13%)	-	*12 (13%)*
Pathologies des muqueuses	6 (6%)	-	*6 (7%)*

En comparant les dermatoses recueillies rétrospectivement lors de l'interrogatoire et les dermatoses recueillies prospectivement en dermatologie lors de l'examen clinique, nous retrouvons des incidences similaires mais légèrement plus élevées lors de nos examens cliniques concernant la quasi-totalité des dermatoses.

Il existe une grande disparité entre l'interrogatoire et l'examen clinique concernant les dermatoses d'origine fongiques (3% à l'interrogatoire versus 16% à l'examen clinique), regroupant majoritairement des dermatoses peu visibles et peu gênantes tels que les intertrigos inter-orteils.

Les atteintes du cheveu sont beaucoup plus évoquées lors de l'interrogatoire (13% d'atteinte et 0% lors de l'examen clinique) car il s'agit surtout de données subjectives sur lesquelles un examen clinique dermatologique ne peut pas conclure. Les patients évoquaient alors pour ces atteintes du cheveu : une sécheresse du cheveu, un prurit pour 2 patients, un affinement de la gaine capillaire pour 4 patients et un ralentissement de la pousse et une perte plus importante des cheveux pour 4 autres. La plupart de ces atteintes étaient remarquées dans les 6 premiers mois de traitement par biothérapie, et concernait majoritairement des patients sous Anti-TNFα (en dehors d'un patient tous tocilizumab).

L'interrogatoire des parents et des patients nous ont permis de recueillir des dermatoses étant apparues chez 75% de nos patients. Les patients étaient en moyenne sous biothérapie depuis 30 mois lors de ces interrogatoires. Lors de l'examens clinique, 83% des patients présentaient une dermatose. Nous avons donc recueilli lors d'un unique examen clinique dermatologique quasiment autant de dermatoses que celles présentées par les patients après une durée moyenne de traitement de 30 mois. La plupart des dermatoses évoluant par poussées, plusieurs dermatoses ayant eu lieu avant notre examen clinique n'ont probablement pas été diagnostiquées au cours du traitement.

En regroupant les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, 91% des patients (82/90) ont expérimenté au minimum une dermatose lors d'une de leur ligne de biothérapie. 64% (58/90) soit deux tiers des patients ont déclaré une dermatose inflammatoire, 56% (50/90) soit plus de la moitié des patients, une dermatose d'origine infectieuse et 52% (47/90), une xérose cutanée.

Concernant les dermatoses paradoxales, 52% (48/90) des patients ont présenté une réaction eczématiforme ou psoriasiforme (18 et 44% respectivement).

Tableau 12 : Délai d'apparition des dermatoses (nombres de patient ayant déclaré une dermatose dans le délai proposé).

	< 1 mois	1-3 Mois	4-6 mois	7-12 mois	13-24 mois	25-36 mois	> 48 mois
Xérose cutanée	4	5	12	1	3	1	1
Éruption eczématiforme	0	1	5	3	1	0	2
Éruption psoriasiforme	0	0	17	2	1	0	21
Réaction cutanée paradoxale	0	0	7	2	3	0	4
Éruption Virale	0	0	0	2	2	0	12
Éruption Fongique	0	0	1	1	0	0	1
Éruption Bactérienne	0	0	5	3	3	0	7
Atteinte unguéales	0	0	4	0	1	0	3

La majorité des xéroses cutanées sous biothérapie s'installaient dans les premiers 6 mois de traitement, tout comme la majorité des troubles des phanères. Concernant les dermatoses infectieuses, peu se déclarent dans les premiers mois de traitement par biothérapie. Concernant les dermatoses inflammatoires, celles-ci semblent au contraire se déclarer plutôt entre 4 et 6 mois de traitement par biothérapie. Concernant l'ensemble des dermatoses, il semble que plus le traitement est prolongé, plus le risque de développer une dermatose augmente, notamment après 48 mois de traitement (Tableau 12).

OBJECTIFS SECONDAIRES

Comparer les caractéristiques des patients présentant des dermatoses sous biothérapie à celles des patients n'en présentant pas

Xérose cutanée

Tableau 13 : Comparaison entre les patients présentant une **xérose** sous biothérapie et ceux n'en présentant pas

	Patients n'ayant pas présenté de xérose (moyenne)	Patients ayant présenté une xérose (moyenne)	Différence de moyenne ou OR	IC	p
Poids en DS (moyenne)	1.17	0.229	0,94	0.111 ; 1.769	**0,03**
Taille en DS (moyenne)	0.883	0,0004	0,0879	0.327 ; 1.438	**<0,001**
Posologie de la biothérapie (moyenne)	1.214	1.49	0,249	-0.511 ; -0.041	**0,02**
Méthotrexate associé à la biothérapie actuelle	6	13	**2,49**	0,79 ; 8,84	0,125
Antécédent personnel de psoriasis	2	4	**2,03**	0,28 ; 23,46	0,678

Les patients atteints de xérose pesaient 94% fois moins et mesuraient 91% fois plus (p<0,001) que les patients n'ayant pas de xérose cutanée sous biothérapie (p = 0,03).
La posologie de la biothérapie était en moyenne 25% plus élevée en moyenne chez les patients ayant une xérose cutanée sous biothérapie que ceux n'en ayant pas présentée (p=0,02).

Concernant les traitements associés, sur notre échantillon de patient, le risque d'avoir une xérose cutanée semblait être 2,5 fois plus important si les patients avaient un traitement concomitant par méthotrexate (p=0,125), et 2 fois plus important si le patient avait des antécédents personnels de psoriasis (0,678).

Dermatoses inflammatoires

Éruptions eczématiformes

Les patients atteints d'éruption eczématiforme pendant leur traitement par biothérapie étaient en moyenne 75% moins grand que ceux n'en présentant pas (p=0,04). Ils avaient aussi reçu en

moyenne plus de lignes de traitement immunomodulateurs avant la mise en place d'une biothérapie que les autres (p=0,04) et la probabilité d'avoir un eczéma sous biothérapie alors que le patient avait reçu du méthotrexate auparavant était notamment 3 fois plus élevée (p=0,033) et semblait être 2,18 fois plus élevée après avoir reçu des AINS.
Il semblait aussi que les patients ayant développé une éruption eczématiforme sous biothérapie dans notre échantillon avaient 2,6 fois plus d'antécédent de rhinite allergique personnel et familial que les autres patients (p=0,116 et p=0,063).

Tableau 14 : Comparaison entre les patients présentant un **eczéma** sous biothérapie et ceux n'en présentant pas

	Patients n'ayant pas présenté un Eczéma	Patients ayant présenté un eczéma	OR ou différence de moyenne	IC	p
Nombre de traitement immunomodulateurs ayant précédé la biothérapie	1.56	2.083	0,523	-1,028 ; -0,019	**0,04**
Méthotrexate avant la biothérapie	16	11	3,08	1,04 ; 9,17	**0,033**
AINS avant la biothérapie	8	5	**2,18**	0,5 ; 8,66	0,295
Antécédent personnel de rhinite allergique	10	7	**2,65**	0,74 ; 9,11	0,116
Antécédent familial de rhinite allergique	16	10	**2,61**	0,86 ; 7,78	0,063
Taille en DS	0.601	-0.075	-0,676	0,018 ; 1,334	**0,04**

Psoriasis

Les patients ayant un antécédent familial ou personnel de psoriasis semblaient avoir respectivement 2,62 et 5,04 fois plus de risque de développer une éruption psoriasiforme sous biothérapie. Les analyses n'étaient cependant pas significatives.
Aucune variable épidémiologique, concernant la pathologie ou la biothérapie n'était significativement associée au fait déclarer une éruption psoriasiforme sous biothérapie.

Tableau 15 : Comparaison entre les patients présentant un **psoriasis** sous biothérapie et ceux n'en présentant pas

	Patients n'ayant pas présenté un psoriasis	Patients ayant présenté un psoriasis	OR ou Différence de moyenne	IC	p
Antécédent familial de psoriasis	43	39	**2.62**	0.77 | 10.38	0,111
Antécédent personnel de psoriasis	47	46	**5.04**	0.53 | 246.36	0,206

Dermatoses inflammatoires paradoxales

Les patients ayant présenté une dermatose paradoxale lors de leur traitement par biothérapie avaient tendance à souffrir de leur pathologie chronique depuis en moyenne 1 an de plus que ceux n'en ayant pas présenté et avaient tendance à avoir été traités précédemment par plus de traitements immunomodulateurs.

Tableau 16 : Comparaison entre les patients présentant une **dermatose paradoxale** sous biothérapie et ceux n'en présentant pas

	Patients n'ayant pas présenté de dermatose paradoxale	Patients ayant présenté de dermatose paradoxale	OR ou Différence de moyenne	IC	p
Nombre d'année depuis le début de la maladie (moyenne)	3.386	4.309	0,923	-2.009 ;0.163	*0,095*
Nombre de traitements immunomodulateurs précédents	1.477	1.855	0,378	-0.774 | 0.02	*0.062*

Éruption psoriasiforme paradoxale

Dans notre étude, Les patients déclarant une éruption psoriasiforme paradoxale sous biothérapie semblaient avoir 2 fois plus d'antécédent personnel et familial de psoriasis que les autres patients. (p=0,678 et 0,28)

Tableau 17 : Comparaison entre les patients présentant une **éruption psoriasiforme paradoxale** sous biothérapie et ceux n'en présentant pas

	Patients n'ayant pas présenté un psoriasis paradoxal	Patients ayant présenté un psoriasis paradoxal	OR ou Différence de moyenne	IC	p
Antécédent personnel de psoriasis	47	46	**2.03**	0.28 ; 23.46	0,678
Antécédent familial de psoriasis	43	39	**2.01**	0.61 ; 7.27	0,287

Eczéma paradoxal

La probabilité de déclarer un eczéma paradoxal sous biothérapie avait tendance à être 2,91 fois plus importante si le patient avait précédemment été traité par Méthotrexate. (p=0,07 ; IC (0,85 ; 9,89)).

Dermatoses infectieuses

Les patients développant une dermatose infectieuse sous biothérapie avaient reçu en moyenne une posologie de biothérapie 25% plus importante que ceux n'en ayant pas présenté. (p=0,031). Dans notre échantillon, le risque de développer une dermatose infectieuse semblait 2,2 fois plus importante si le patient recevait un traitement immunomodulateurs associé (p=0,11)

Les patients ayant présenté une infection virale cutanée étaient significativement plus jeunes que ceux n'en ayant pas présenté (p=0,048) ; avaient commencé un traitement par biothérapie plus jeune (p=0,017) ; étaient plus jeune au diagnostic de la maladie (p=0,031) ; et avaient une posologie de biothérapie 30% supérieure à ceux n'ayant pas eu d'éruption virale pendant leur traitement. Dans notre échantillon, la probabilité de présenter une dermatose virale avait tendance à être 2,7 et 2,4 fois supérieure en cas d'antécédent personnel de psoriasis et de rhinite allergique (p=0,08).

Les patients ayant présenté une infection bactérienne pendant leur traitement par biothérapie étaient en moyenne 1,5 ans plus vieux que ceux n'en ayant pas présenté (p<0,001). Ils étaient aussi 1,5 ans plus vieux à l'introduction de la biothérapie (p=0,03). Dans notre échantillon, les

patients ayant présenté une dermatose bactérienne sous biothérapie semblaient avoir 2,4 fois plus d'antécédent personnel et familial de psoriasis (p=0,36 et p=0,15).

Tableau 18 : Comparaison entre les patients présentant une dermatose infectieuse sous biothérapie et ceux n'en ayant pas présenté

	Patients n'ayant pas présenté une dermatose infectieuse	Patients ayant présenté une dermatose infectieuse	OR ou Différence de moyenne	IC	p
Dermatoses infectieuses toutes confondues					
Posologie de la biothérapie (moyenne)	1,217	1,472	0,255	-0,485 ; -0,024	**0,031**
Traitement immunomodulateurs associé à la biothérapie actuelle	8	17	**2,23**	0,79 ; 6,74	0,11
Dermatoses infectieuses virales					
Âge moyen	13,901	12,5	-1,401	0,016 ; 2,787	**0,048**
Âge moyen au début de la biothérapie	11,761	9,75	-2,011	0,377 ; 3,644	**0,017**
Âge moyen au début de la maladie	10,183	8,143	-2,04	0,201 ; 3,88	**0,031**
Posologie de la biothérapie	1,268	1,571	0,303	-0,581 ; -0,026	**0,033**
Antécédents familiaux de psoriasis	9	8	**2,72**	0,8 ; 9,21	0,08
Antécédents familiaux de rhinite allergique	15	11	**2,39**	0,83 ; 6,86	0,08
Dermatoses infectieuses bactérienne					
Âge moyen	13,029	14,6	1,571	-2,596 ; -0,546	**<0,001**
Âge moyen au début de la biothérapie	10,739	12,233	1,494	-2,202 ; -0,187	**0,03**
Antécédent personnel de psoriasis	3	3	**2,42**	0,3 ; 19,22	0,36
Antécédent familial de psoriasis	9	8	**2,4**	0,71 ; 8,04	0,15
Dermatoses infectieuses fongiques					
Nombre de biothérapie ayant précédé l'actuelle biothérapie	0.279	0.077	**-0,202**	-0,008 ; 0,412	*0.059*
Traitement associé par azathioprine	5	2	**2,9**	0,25 ; 20,62	0,23
Traitement précédent par salazopyrine	17	5	**2,51**	0,57 ; 10,07	0,16
Traitement précédent par AINS	10	3	**2,26**	0,34 ; 11,02	0,37

Dans notre échantillon, les patients ayant présenté une infection fongique avaient tendance à avoir reçu moins de ligne de biothérapie que ceux n'en ayant pas eu (p=0,059). La probabilité de développer une dermatose d'origine fongique semblait être près de 3 fois plus importante si le patient recevait un traitement concomitant par azathioprine, et 2,5 et 2,3 fois plus

importante si le patient avait reçu auparavant des traitements par salazopyrine ou par AINS (p=0,16 et p=0,36).

Traitements prescrits lors de la consultation dermatologique

Au total, sur les 90 patients de notre étude, 54 soit 60% se sont vis prescrire un traitement lors de la consultation systématique.
59% des patients ont reçu un traitement topique : 31% un antifongique, 22% un dermocorticoïde et 18% un antibiotique.
Tous les patients pour lesquels une xérose cutanée a été décrite (39 ; 43%) à l'examen clinique lors des consultations se sont vus prescrire un émollient. Les patients avec des kératoses pilaires ont reçu une ordonnance pour des préparations magistrales à l'urée.

Seulement 6% des patients ont reçu une prescription pour un traitement systémique : antifongique ou antibiotique. Les autres traitements systémiques prescrits était du montelukast (SINGULAIR®) ou un antihistaminique dans le cadre d'un prurit associé à un eczéma paradoxal, un traitement antiviral (valaciclovir ZELITREX®).
Deux patients ont reçu un traitement par méthotrexate Per Os : une patiente en association à l'adalimumab pour le traitement de son psoriasis pustuleux palmo-plantaire et un patient dans le cadre d'un eczéma paradoxal résistant aux dermocorticoïdes, traité par infliximab dans le cadre d'une maladie de Crohn. L'introduction de méthotrexate était envisagée chez une patiente présentant un psoriasis eczématisé étendu associé à un psoriasis du cuir chevelu invalidant, traitée par adalimumab dans le cadre d'une rectocolite hémorragique.

La suspension de la biothérapie était envisagée lors de l'étude chez deux patientes : l'une sous adalimumab en raison d'un psoriasis paradoxal invalidant sous de par son étendue et par le prurit engendré ; l'autre sous infliximab pour une maladie de Crohn et une AJI devant l'indication à l'exérèse d'un naevus vulvaire extensif, selon le résultat anatomo-pathologique.

Aucune suspension définitive de biothérapie n'a eu lieu pendant notre étude.

Tous les malades atteints de dermatoses sous biomédicaments biothérapies ont reçu des traitements topiques. Cependant, les patients nécessitant un traitement systémique à visée dermatologique étaient tous sous anti-TNF.

Tableau 19 : Prescription de traitement lors de la consultation dermatologique systématique

	Tout patient	**Anti-TNF alpha**	Adalimumab	Infliximab	Étanercept	Golimumab	Tocilizumab	Ustekinumab	Canakinumab	Abatacept	Anakinra
Nombre de patients (total)	90	76	41	30	2	3	8	2	2	1	1
Prescription d'au moins un traitement	54 (60%)	45 (59%)	25 (61%)	17 (57%)	1 (50%)	2 (67%)	4 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Prescription d'un traitement topique	53 (59%)	44 (58%)	25 (61%)	16 (53%)	1 (50%)	2 (67%)	4 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Dermocorticoïde	20 (22%)	19 (25%)	13 (32%)	3 (10%)	1 (50%)	2 (67%)	1 (13%)				
Antifongique local	28 (31%)	24 (32%)	14 (34%)	8 (27%)	1 (50%)	1 (33%)	1 (13%)		1 (50%)	1 (100%)	1 (100%)
Antibiotique local	16 (18%)	16 (21%)	9 (22%)	7 (23%)							
Prescription d'un traitement systémique	5 (6%)	5 (7%)	3 (7%)	2 (7%)							
Antifongique	1 (1%)	1 (1%)	1 (2%)								
Antibiotique	1 (1%)	1 (1%)	1 (2%)								
Autres	5 (6%)	5 (7%)	3 (7%)	2 (7%)							

DISCUSSION

83% des enfants et adolescents de notre étude présentaient **au minimum une dermatose** lors de l'examen dermatologique alors qu'ils étaient traités par biothérapie dans le cadre d'une maladie inflammatoire chronique. **Les dermatoses inflammatoires étaient les dermatoses les plus fréquemment observées** avec une incidence calculée à 44%, et 41% étaient considérées comme paradoxale. **La xérose cutanée était la deuxième dermatose** la plus fréquente avec une incidence mesurée à 43%, suivie par les dermatoses infectieuses avec une incidence mesurée à 38%. Les atteintes unguéales concernaient 9% de nos patients. Nous n'avons pas mis en évidence de pathologie des muqueuses ni de néoplasme cutané lors de notre étude.

Notre étude est la **première étude prospective menée par des dermatologues** ayant systématiquement examiné l'ensemble des enfants traités par biothérapie pour plusieurs maladie inflammatoires chroniques différentes dans un centre universitaire. Nous pouvons donc penser que le recueil des dermatoses que présentaient chacun de ces enfants a été exhaustif lors de ces consultations.
Notre examen clinique a permis d'objectiver des lésions dermatologiques dont la fréquence était plus importante comparée aux informations rétrospectives recueillies lors des interrogatoires des patients et de leur parents (83% de dermatoses à l'examen clinique *versus* 75% recueillies lors de l'anamnèse). Certaines dermatoses évoluant par poussée, le recueil rétrospectif peut être affecté par un biais de mémorisation. Ceci témoigne de l'intérêt d'un examen clinique complet par un dermatologue régulier lors de traitement par biothérapie. Chez l'adulte sous biothérapie, cet examen dermatologique est obligatoire une fois par an devant les risques de cancers cutanés. Sur le même principe, nous pourrions envisager une visite annuelle dermatologique chez les enfants et adolescents sous biothérapie pour rechercher l'ensemble de ces dermatoses.

Lors de notre analyse univariée, 35 variables (épidémiologiques, antécédents personnels ou familiaux, caractéristiques du traitement actuel et des traitements précédents) pouvant influencer le développement de dermatose sous biothérapie ont été analysées. Pour toutes les dermatoses (xérose, inflammatoires, infectieuses) l'association de la biothérapie à un traitement immunomodulateurs, souvent le méthotrexate, ou au plus grand nombre d'immunomodulateurs utilisés avant la ligne de biothérapie était associé à une plus grande probabilité de développer

une éruption cutanée. Nous avons retrouvé une plus forte probabilité d'observer une dermatose inflammatoire ou une xérose cutanée selon les antécédents personnels de pathologie inflammatoire cutanée ou d'atopie des patients. Concernant les dermatoses paradoxales, il y avait une tendance à l'association entre leur apparition et entre la durée prolongée de la pathologie (p=0,095). Concernant les dermatoses infectieuses, la posologie élevée de la biothérapie était associée à un plus grand risque d'en développer (p=0,031). L'âge intervenait dans l'apparition de ces infections cutanées : les patients plus jeunes avaient significativement plus de risque de présenter une infection virale (p=0,048) et les plus âgées, une éruption bactérienne (p<0,001). Aucune association n'a été retrouvée entre l'apparition de dermatose et la classe de biothérapie prescrite.

60% des patients traités par biothérapie se sont vus prescrire un traitement, topiques dans 59% des cas, pour traiter les lésions dermatologiques recueillies à l'examen clinique. Pour chacun des biomédicaments, au moins un patient a nécessité la prescription d'un traitement local. Certaines dermatoses survenues chez ces enfants et adolescents sous biothérapie ont nécessité des traitements par voie générale. Ceux-ci ont été exclusivement prescrits chez des patients sous anti-TNF alpha.

Notre étude est la première étude ayant inclus des enfants et adolescents ayant des traitements par biomédicaments de classe différentes (Anti-TNF alpha, Anti-IL6, Anti-IL12 et IL 23, Anti-IL1 et R-IL1 et Anti-CTLA4) pour plusieurs indications différentes (MICI, AJI, uvéites, psoriasis, maladies inflammatoires non étiquetées). Nous avons inclus la quasi-totalité des enfants et adolescents suivis au CHU d'Amiens pour ces pathologies inflammatoires chroniques. Le nombre de patient et de parents n'ayant pas voulu se rendre à la consultation dermatologique proposée était bas et la plupart de ceux-ci avançait une raison organisationnelle (lieu de consultation loin de leur lieu de résidence, trop de venue récente au CHU). La majorité des patients et leurs parents accueillait l'étude avec bienveillance et curiosité, ayant eux-mêmes remarqué l'apparition de dermatoses depuis l'introduction de la biothérapie.

Certaines dermatoses nous ont posé des soucis de classement. Certaines éruptions péri-narinaires ont été par exemple classés en tant qu'impétigo des gîtes staphylococciques, tandis que ces mêmes éruptions étaient classées en tant que psoriasis dans certaines études (23). Nous avons donc pu par ce biais sous-estimer l'incidence des dermatoses paradoxales. De même la présentation séméiologique des psoriasis et des eczémas, notamment rétro-auriculaires, étaient

parfois proches, et nous avons préféré utiliser la dénomination « éruption psoriasiforme » ou « éruption eczématiforme » comme dans l'étude de Mälkönen. Surtout, nous avons observé chez près d'un quart des patients un état squameux du cuir chevelu, mineur ou modéré, étant apparu à chaque fois près l'introduction de la biothérapie. Cette atteinte du cuir chevelu aurait pu être décrite par certains comme une dermite séborrhéique du cuir chevelu où les étiologies inflammatoires et fongiques se rejoignent. Par analogie aux autres études ayant analysé les dermatoses paradoxales, nous les avons inclues dans les dermatoses inflammatoires. Le protocole de notre étude ne comprenait pas la réalisation de biopsie pour éclairer ces diagnostics.

Lors des consultations, nous n'avons pas recueilli les réactions aux points d'injection ayant pu avoir eu lieu. Cela aurait pu augmenter le taux d'incidence de dermatose dans notre analyse rétrospective. Voyant les patients la plupart du temps en dehors de leur jour d'injection, nous ne pouvions pas les observer lors de nos examens cliniques. Cette dermatose ayant déjà été étudiée à de nombreuses reprises et les prises en charge de celles-ci protocolisées, nous préférions concentrer nos observations sur les pathologies chroniques ou moins communément prises en charge.

Les patients inclus dans notre étude étaient majoritairement suivis pour des MICI (68%) et étaient à 79% traités par Anti-TNF alpha. Le calcul des incidences de dermatoses sous d'autres biothérapies que les anti-TNF alpha ou selon certaines pathologies peut donc manquer de puissance. Pour la même raison, plusieurs de nos résultats d'analyse univariée ne revenaient pas significatifs en dépit d'OR. Nous avons tout de même choisi de vous présenter ces résultats.

Malgré 90 patients inclus dans notre étude prospective, le nombre d'évènements recueillis par patient et selon chacun des 35 facteurs étudiés n'étaient pas assez élevés pour réaliser une analyse multivariée.

L'ensemble des remarques et des limites de l'étude décrites ci-dessus pourront être améliorées voire corrigées par la poursuite prévue de l'étude pendant plusieurs mois.

Avec l'observation d'une dermatose chez 83% des enfants et adolescents traités par biothérapie dans notre étude, nous avons retrouvé plus de dermatoses que dans toutes les autres études de tolérance rétrospectives, méta-analyses et études prospectives confondues. En effet, l'étude prospective de Mälkönen (23) portant sur 84 enfants et adolescents traités par infliximab dans le cadre de MICI retrouvaient des EI cutanés chez seulement 48%. Cela peut être expliqué dans leur étude par la recherche initiale de dermatose par le corps infirmier, qui en informaient ensuite le pédiatre investigateur. Seuls 20% des enfants avaient en effet été reçus en

consultation de dermatologie. Il est très probable que certaines dermatoses n'aient pas été incluses car l'examen effectué par un dermatologue n'était pas systématique. L'étude rétrospective finlandaise de Tarkiainen (32) menée sur 3 ans et ayant inclus 348 enfants traités pour des AJI par Anti-TNF alpha, tocilizumab, abatacept et anakinra est une des études qui décrit le mieux les dermatoses apparues sous traitement. Cette fois encore, les dermatoses recueillies sont beaucoup moins fréquentes que dans notre étude : 3,6% de psoriasis (versus 14%) ; 8,6% d'eczéma (versus 16%) et 4% d'infections cutanées (versus 34%) et cela pourrait être dû aussi à l'absence d'examen clinique par un dermatologue.

La force de notre étude est donc d'avoir pu décompter exhaustivement et décrire l'ensemble des dermatoses étant apparues chez ces enfants et adolescents sous biothérapie.

Dermatoses inflammatoires et paradoxales

Beaucoup d'études se sont concentrées sur l'apparition de dermatoses inflammatoires paradoxales lors des traitements par biothérapie. En effet, ces réactions sont spécifiques des traitements par biothérapie et ne sont pas encore bien comprises, même si des pistes physiopathologiques ont été avancées.

Nous avons observé dans notre population une incidence de 41% d'effets paradoxaux, comprenant environ ¾ de réaction psoriasiformes et ¼ de réactions eczématiformes. Cela est comparable aux résultats de l'étude pédiatrique finlandaise de Mälkönen qui les estime à presque 45% de leur population. Au contraire, nous avons décrit bien plus de dermatoses paradoxales que l'ensemble des études pédiatriques rétrospectives qui les estimaient entre 0,3% et 13,6%, décrivant majoritairement du psoriasis (32,43–45)
La majorité des dermatoses paradoxales (91%) sont apparues sous anti-TNF alpha. Environ 50% des patients traité par chaque spécialité d'anti-TNF alpha (adalimumab, infliximab, étanercept, golimumab) avaient une dermatose paradoxale lors de notre examen clinique.

La répartition des types et localisations de psoriasis paradoxal était similaire dans notre étude et dans les études pédiatriques de la littérature avec une fréquente atteinte rétro-auriculaire et du cuir chevelu et l'aspect de « psoriasis eczématiforme » était souvent évoqué (23,32). Il semble qu'il y ait beaucoup moins de psoriasis pustuleux palmo-plantaire paradoxal chez

l'enfant que chez l'adulte. Nous n'avons en effet rencontré qu'un seul cas d'acropulpite psoriasique dans notre étude alors que le psoriasis palmo-plantaire, souvent pustuleux, est le premier observé chez l'adulte et estimé entre 42 et 50% des psoriasis paradoxaux (37,57). Ces résultats suivent la répartition du psoriasis pustuleux non paradoxal dont l'incidence est de 1,1% chez l'enfant. Nous rencontrons au contraire beaucoup plus de sébopsoriasis dans le cadre du psoriasis paradoxal de l'enfant que chez les enfants atteints de psoriasis non paradoxal (71% des psoriasis paradoxaux dans notre étude versus 9% dans la population pédiatrique générale souffrant de psoriasis) (10).

Dans notre étude, les patients ayant eu de plus nombreux traitements immunomodulateurs avant l'introduction d'une biothérapie et ceux dont la maladie inflammatoire évoluait depuis plus longtemps semblaient déclarer plus de dermatose paradoxale que les autres patients. Mälkönen et al. ont démontré que les patients dont l'activité clinique et biologique de leur maladie de Crohn était moins intense voire contrôlée par la biothérapie déclaraient plus de dermatoses inflammatoires, ce que nous n'avons pas recherché. D'autres études pédiatriques ont démontré que plus l'initiation d'un traitement par anti-TNF alpha se faisait jeune, plus le risque de développer un psoriasis paradoxal était important (21). Au total, il semble que les enfants et adolescents les plus à risque de développer une dermatose paradoxale lors de leur traitement par biothérapie sont ceux dont la maladie inflammatoire est enfin contrôlée après un traitement prolongé par biothérapie, ayant été introduit après de nombreuses lignes de traitement. Les patients ayant un antécédent personnel ou familial de psoriasis présentent bien sûr plus d'éruption psoriasiforme, paradoxales ou non, sous biothérapie.
Contrairement à d'autres études chez l'adulte ou chez l'enfant, nous n'avons pas retrouvé d'association entre le développement d'une dermatose paradoxale et le poids (37) et le type de biothérapie (58). Nous n'avons pas recherché le lien entre le développement de ces dermatoses et l'activité moindre de la maladie inflammatoire sous-jacente, les localisations périanales des MICI et le taux d'anticorps antinucléaires augmenté comme cela a été réalisé dans d'autres études (23,39,59).

Le traitement de ces dermatoses inflammatoires n'a requis dans notre étude que 2 traitements systémiques par méthotrexate avec poursuite de la biothérapie. Aucune biothérapie n'a été suspendue suite à une dermatose pendant notre étude. La durée limitée à 5 mois de notre étude est peut-être à l'origine d'une sous-estimation des dermatoses inflammatoires invalidantes car les arrêts de traitement par biomédicaments à cause de dermatoses étaient bien plus fréquents

dans l'étude de Mälkönen et al. (8,3%) ou dans les études chez l'adulte, avec jusqu'à 40% de suspension de biothérapie dans l'étude de Cullen et al. devant des psoriasis paradoxaux.
L'efficacité des traitements topiques ou systémiques (méthotrexate) dans les dermatoses paradoxales n'a pas été contrôlée dans notre étude.

L'altération de la qualité de vie dues aux dermatoses inflammatoires n'est pas négligeable. La majorité des patients ayant subi des psoriasis paradoxaux rétro-auriculaires ou des eczémas paradoxaux sous-lobulaires souffraient de fissures dans ces localisations et se plaignaient de douleurs consécutives à celle-ci. Pourtant le traitement de ce type de dermatose paradoxale, lorsqu'elle est isolée, consiste souvent un traitement topique seul et simple. Nous n'avons pas observé dans notre étude de dermatose paradoxale « sévère », par exemple avec atteinte alopéciante d'un psoriasis du cuir chevelu, qui est l'une des causes les plus communes d'arrêt des biothérapies (56), avec les atteintes palmo-plantaires fissuraires de l'adulte devant l'altération de la qualité de vie (douleur, gêne sociale) occasionnée.

Aucun cas d'hidradénite suppurée, lupus ou pelade paradoxale n'a été observée dans notre étude.

Dermatoses infectieuses

Nous avons observé lors de nos examens cliniques une dermatose infectieuse chez 38% de nos patients, majoritairement bactérienne (24%) puis fongique et virale (respectivement 16% et 13%). L'ensemble des infections cutanées étaient mineures et facilement accessibles à un traitement local (antibiotique, antifongique). Seuls deux patients ont dû bénéficier d'un traitement systémique par antiviral dans le cadre d'un zona et d'un antibiotique dans le cadre d'une folliculite bactérienne étendue.
Aucune étude pédiatrique ne retrouve une incidence de dermatoses infectieuses aussi élevée. Il existe probablement une sous-estimation de l'ensemble des infections cutanées dans les autres études pédiatriques et même chez l'adulte car celles-ci n'ont pas forcément été recherchées si elles ne revêtissaient pas un caractère de gravité et/ou ont été comptabilisées dans d'autres sous-catégories de dermatoses. Ainsi, Tarkiainen et al. ne retrouvent que 4% de dermatoses infectieuses chez des enfants sous biothérapie, malgré un suivi clinique de 3 ans. Il nous est difficile de comparer notre étude avec les données de la littérature car il n'existe que peu de calcul d'incidence de ces pathologies infectieuses sous biothérapie.

Aucune étude pédiatrique n'a estimé la fréquence des infections bactériennes cutanées chez l'enfant sous biothérapie. Nous retrouvons plus d'infections cutanées bactériennes chez les enfants de notre étude que chez les adultes, estimées entre 0,1 et 7%. Nous observons cependant dans la littérature des notions fréquentes d'impétigo des gîtes staphylococciques (42,60,61), dont la fréquence est estimée jusqu'à 25% (21). Il existe le même constat pour les folliculites bactériennes, qui sont souvent citées dans les études de l'adulte. Leur siège est ubiquitaire. Nous n'avons pas retrouvé d'abcès ou d'érysipèle chez nos patients, mais cela peut être dû à une faible durée de suivi. Les patients ayant déclaré une infection cutanée bactérienne étaient significativement plus vieux que ceux n'en ayant pas présenté ($p<0,001$) et avaient commencé leur biothérapie plus tard que ceux n'ayant pas présenté d'infections bactériennes ($p=0,03$).

Les patients ayant déclaré une dermatose virale étaient significativement plus jeunes que les autres patients ($p=0,048$) et celles-ci semblaient apparaitre plutôt après 6 mois de traitement. Les infections virales observées dans notre étude étaient majoritairement des verrues vulgaires. Une patiente comptabilisait une vingtaine de verrues vulgaires des deux mains sous infliximab, accessible au traitement par cryothérapie et pour l'instant non récidivantes. Un deuxième patient a présenté de très nombreuses verrues planes du tronc sous adalimumab, dont l'absence de gêne esthétique a mené à une abstention thérapeutique. Nous retrouvons une fréquence similaire que Klufas et al. qui ont observé des verrues vulgaires chez 9,1% des 51 enfants traités par adalimumab pour du psoriasis et dont la moyenne d'âge était plus élevée de 2 ans (62), mais plus que Tarkiainen et al. qui observaient des verrues vulgaires au maximum chez 6,6% des enfants sous biothérapies pour une AJI.
Le deuxième type d'infection virale observée dans notre étude était un zona cervical traité par antiviral. Dans la pratique clinique, les réactivations du virus VZV semblent être plus nombreuses sous biothérapie que dans la population générale. Dans la littérature, la fréquence des zonas sous biothérapie est estimée entre 2% chez l'enfant (32) et 5% chez l'adulte (63). L'étude de Shalom et al. ne retrouvait pas de relation entre l'incidence des zonas et le traitement par ustekinumab tandis que Strangfield et al. a observé qu'il existait plus de récurrence du VZV sous anti-TNF alpha que sous immunomodulateurs. La classe de biothérapie semble donc avoir une influence sur l'immunité vis-à-vis du VZV. Le vaccin contre la varicelle est toujours conseillé avant le début d'une biothérapie chez les patients n'étant pas immunisés. Vivant, il est contre-indiqué pendant le traitement.

D'autres études ont démontré qu'il existait moins de risque de déclarer une infection sous anti-TNF alpha si les patients souffraient de RCH que ceux souffrant de MC, aussi bien chez les adultes que chez les enfants (21,23), ce que nous n'avons pas retrouvé ici.

Xérose cutanée

Nous avons observé une xérose cutanée chez presque la moitié de nos patients (43%). Celle-ci semblait apparaître dès les premiers mois de traitement. Ayant porté attention à cette dermatose dans notre protocole, nous avons trouvé une incidence bien plus élevée que dans les études l'ayant mentionnée : 2,1% et 4,7% chez des adultes sous anti-TNF alpha (37,42), et 10,5% chez des patients sous canakinumab (20). La xérose cutanée peut ne pas être considérée comme une dermatose grave mais celle-ci peut être liée à une altération de la qualité de vie de ces enfants et adolescents. Ainsi, sur les 17 patients se plaignant de prurit, 65% présentait une xérose cutanée à l'examen clinique, et une patiente adolescente considérait même cette xérose comme à l'origine une gêne sociale de par son caractère affichant, ce qui lui générait une tristesse de l'humeur. Concernant l'apparition de xérose cutanée sous biothérapie, nous avons démontré l'importance d'une croissance staturo-pondérale correcte chez ces enfants enclins à une perte de poids de par leur pathologie et de par leur traitement. Le traitement concomitant par méthotrexate était aussi associé à un risque plus élevé de déclarer une xérose cutanée. L'ensemble des patients présentant une xérose cutanée, quel qu'en soit sa sévérité, se voyait prescrire un émollient. Celui se prescrit simplement et peut être à l'origine d'une amélioration de la qualité de vie des patients.

CONCLUSION

Les dermatoses apparaissant chez les enfants sous biothérapie peuvent entrainer d'importants symptômes fonctionnels et un retentissement non négligeable dans leur qualité de vie. Leurs incidences est calculée à 83% dans notre étude, dont 41% de dermatoses paradoxales et 38% de dermatoses infectieuses. Ces incidences sont plus élevées que dans toutes les études de la littérature chez l'enfant et chez l'adulte. Notre examen systématique par un dermatologue a permis de dénombrer et de décrire exhaustivement l'ensemble des dermatoses observées chez les enfants et adolescents. Celles-ci doivent être sous-diagnostiquées dans les études de la littérature en l'absence d'un examen systématique par un dermatologue.

La durée prolongée de la maladie, les antécédents familiaux et personnels de psoriasis et d'atopie et le nombre plus élevé de traitements immunomodulateurs avant l'introduction de la biothérapie semblait influencer l'apparition de dermatoses inflammatoires paradoxales. L'âge du patient, la posologie majorée des biothérapie et l'association du biomédicament à un traitement immunomodulateur étaient associés à l'apparition de dermatoses infectieuses.

Malgré leurs incidences élevées, il s'agit en majeure partie de dermatoses mineures pouvant être facilement accessibles à un traitement local. Une consultation dermatologique annuelle chez tous les enfants sous biothérapie pourrait améliorer leur prise en charge concernant ces dermatoses non oncologiques, par analogie au suivi déjà mis en place pour les adultes concernant le dépistage des cancers cutanés.

Les dermatoses apparaissant chez l'enfant sous biothérapie semblant être assez systématisées, une formation clinique dermatologique dédiée aux pédiatres pourraient aussi permettre un dépistage rapide de ces lésions cutanées et l'introduction d'un traitement dermatologique simple. Cela permettrait une amélioration aisée de la qualité de vie de ces enfants, devant des dermatoses majoritairement mineures mais affichantes ou prurigineuses.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche d'information aux parents et consentement.

LETTRE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION D'UN MINEUR A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE DE TYPE 2

Titre de l'étude :	**Manifestations Dermatologiques survenant chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques (rhumatologiques, gastroentérologiques, dermatologiques et ophtalmologiques)**
Promoteur : **CHU Amiens-Picardie** 80054 Amiens Cedex 1	**Investigateur coordonnateur** : **Dr DADBAN Ali** Service de Dermatologie – CHU Amiens Nord 1 place Victor Pauchet 80080 Amiens Tel : 03 22 45 56 69

Madame, Monsieur,

Le docteur Dadban, propose à votre enfant (nom : ……, prénom : ……, né le……) de participer à une recherche impliquant la personne humaine de type 2 dont le CHU Amiens-Picardie est le promoteur.

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas lui à poser toutes les questions que vous jugerez utiles.
Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez en retirer votre enfant à n'importe quel moment.** Si de nouvelles informations, pouvant influencer votre décision de poursuivre sa participation, devenaient disponibles pendant l'étude, vous en seriez aussitôt informé.

1. Pourquoi cette recherche ?

Les biothérapies sont des traitements prometteurs concernant de multiples maladies inflammatoires chroniques pédiatriques rhumatologiques, gastroentérologiques, dermatologiques et ophtalmologiques. (Arthrite Juvanile Idiopathie, Maladie de Crohn, Recto-colite hémorragique, Psoriasis, Uvéite inflammatoire…)
Les dermatologues reçoivent parfois des patients (adultes ou enfants) en consultation pour des dermatoses apparaissant sous biothérapie.
Ces dermatoses ont été étudiées chez l'adulte, mais aucune étude n'existe chez l'enfant.

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de cette étude est de dénombrer et décrire les manifestations dermatologiques apparaissant chez les enfants sous biothérapie, pour en déduire leur incidence. La pertinence d'une surveillance dermatologique systématique chez les enfants traités par biothérapie pourra alors être étudiée.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

Votre enfant sera vu en consultation de dermatologie avec vous pour recueillir des informations sur ses antécédents généraux et dermatologiques, familiaux et personnels, sa maladie inflammatoire chronique, ses traitements précédents et son traitement actuel. Nous examinerons ensuite la peau de votre enfant dans un examen systématique. Il s'agit donc d'une consultation conventionnelle en dermatologie.

4. Qui peut participer ?

Tous les enfants du CHU d'Amiens traités par une biothérapie dans le cadre d'une maladie inflammatoire chronique (rhumatologique, gastroentérologique, dermatologique ou ophtalmologique)

5. Que vous demandera-t-on ?

- Si votre enfant est déjà traité par une biothérapie : nous le verrons une fois en consultation de dermatologie.
- Si votre enfant va bénéficier bientôt d'un traitement par biothérapie : nous le verrons avant ou lors de l'introduction du traitement, puis 4 mois plus tard. **Une convocation lui sera envoyée.**
- Si des lésions dermatologiques venaient à apparaitre pendant le traitement en dehors des consultations prévues, nous pourrons revoir votre enfant en consultation à votre demande.

6. Quels sont les bénéfices attendus ?

L'incidence des manifestations dermatologiques chez les enfants traités par une biothérapie dans le cadre de maladie inflammatoire chronique, calculée dans cette étude, nous permettra de savoir si ces dermatoses sont plus fréquentes chez ces enfants que chez les enfants n'ayant pas de traitement, et donc de définir s'il serait pertinent d'organiser une consultation dermatologique d'emblée chez tous les enfants recevant un traitement similaire.

7. Quels sont les inconvénients possibles ?

Les inconvénients de cette étude sont les obligations à venir 1 ou 2 fois en consultation de dermatologie, dans le service de dermatologie de l'hôpital nord du CHU d'Amiens, ou dans le service de pédiatrie de l'hôpital sud.

Nous nous tenons cependant à disposition pour toute consultation supplémentaire à votre demande, en cas d'apparition de dermatose chez votre enfant, en dehors des consultations définies.

8. Quels sont vos droits ?

La participation de votre enfant à l'étude sera interrompue à tout moment si elle fait courir le moindre risque à votre enfant. Par ailleurs, vous serez libre sans vous justifier, de vous désister à tout moment, mais dans ce cas, vous ne manquerez pas d'en informer votre médecin. L'arrêt de la participation de votre enfant n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins que continuera à lui donner l'équipe soignante.
Sa participation à l'étude peut être interrompue pour une des raisons suivantes:

- Vous ne suivez pas les instructions de votre médecin;
- Un événement sérieux arrive à votre enfant, qui peut nécessiter un traitement ;
- Votre médecin décide, pour la santé et le bien être de votre enfant, qu'il doit interrompre l'étude ;
- Il n'y a pas assez de patients dans l'étude ;
- Si le promoteur décide d'arrêter la présente recherche biomédicale.

A l'issue de la recherche, si vous le souhaitez, vous pourrez être informé des résultats globaux de cette recherche.

Dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine de type 2 à laquelle le CHU Amiens-Picardie vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant seront transmises au promoteur de la recherche et aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données anonymes seront identifiées par un code et/ou les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Cette recherche est une recherche impliquant la personne humaine de type 2 et est conforme au Code de la Santé Publique (Titre II du livre 1er relatif aux recherches impliquant la personne humaine de type 2).

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 Août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du **CPP Sud-Méditerranée II** le 05/03/2019
- Le CHU Amiens-Picardie qui organise cette recherche biomédicale en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles) – 18 rue Edouard Rochet – 69372 Lyon cedex 08, via le Contrat de Responsabilité Civile Promoteur de Recherches Biomédicales n° 147731. Elle répond aux critères de garantie définis pour la protection de patients participant à une recherche clinique. Le contrat d'assurance peut être consulté auprès de la Direction de la Recherche Clinique, si vous le souhaitez (CHU Amiens-Picardie, 80000 Amiens-Picardie. Tel : 03.32.08.83.70.
- Les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,
- Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Ce document vous appartient. Il vous sera possible de poser des questions à tout moment, avant et en cours d'étude. Il vous est garanti que toute information nouvelle survenant pendant la participation de votre enfant et pouvant modifier votre décision de participation vous sera donnée

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Lettre d'information remise : le ...../...../20..... à .....,

Par le Dr/Pr. : .....

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE DE TYPE 2

Titre de l'étude :	**Manifestations Dermatologiques survenant chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques (rhumatologiques, gastroentérologiques, dermatologiques et ophtalmologiques)**
Promoteur : **CHU Amiens-Picardie** 80054 Amiens Cedex 1	**Investigateur principal** : **Dr Ali DADBAN** Service de Dermatologie – CHU Amiens Nord 1 place Victor Pauchet 80080 Amiens Tel : 03 22 45 56 69

Je soussigné M. _____ (nom et prénom du père de l'enfant),

Et/Ou Mme _____ (nom et prénom de la mère de l'enfant),

_____ (ou nom et prénom du représentant légal),

_____ (ou nom et prénom du représentant légal).

certifions avoir lu et compris la note d'information qui nous a été remise et que nous avons disposé d'un temps de réflexion suffisant entre la remise de la lettre d'information et la signature du consentement.

Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous souhaitions au Pr/Dr (nom, prénom) ..... qui nous a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à cette recherche.
Nous connaissons la possibilité qui nous est réservée d'interrompre la participation de notre enfant à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier notre décision sans que cela ne remette en cause la qualité des soins ultérieurs.
Nous avons eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour la santé de notre enfant seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

Nous sommes informés que la possibilité qu'une partie des données recueillies à l'occasion de ce protocole de recherche pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement des fins scientifiques.
Nous avons pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) …… le…….et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).
Le promoteur de la recherche (CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens cedex 1) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles) – 18 rue Edouard Rochet – 69372 Lyon cedex 08, via le Contrat de Responsabilité Civile Promoteur n°XXX concernant des Recherches impliquant la personne humaine de type 2.
Nous acceptons que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.
Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

Les données individuelles de votre enfant nécessaires à l'étude, rassemblées sous une forme anonymisée, sont transmises au promoteur pour être traitées par informatique afin d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Sous cette forme, elles peuvent aussi être transmises aux Autorités de Santé Françaises ou Etrangères.
D'autre part, le représentant du promoteur ou celui des Autorités de Santé, tenu au secret professionnel, peut avoir accès à votre dossier pour contrôle de conformité.
Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique et aux libertés, le fichier a reçu l'autorisation de la CNIL et vous disposez d'un droit d'accès et de rectification que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui, seul, connaît votre identité.
Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.
Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.
Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

En application de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au Règlement Européen 2016/679, j'accepte, en signant ce formulaire, que les données enregistrées lors de cette étude et des données relatives à mes habitudes de vie et comportements, ma qualité de vie et à mes origines ethniques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte, de façon confidentielle.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

.

Nous attestons que notre enfant est affilié à un régime de sécurité sociale ou bien bénéficiaire d'un tel régime.

☐ *NOUS ACCEPTONS QUE NOTRE ENFANT PARTICIPE À CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES DANS CE DOCUMENT ET NOUS CONFIRMONS AVOIR REÇU UNE COPIE DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT*

☐ *NOUS ACCEPTONS QUE LES DONNEES NOTRE ENFANT SOIENT UTILISEES LORS DE RECHERCHES ULTERIEURES EXCLUSIVEMENT A DES FINS DE RECHERCHE*

Signature d'un des deux titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Si une seule personne est titulaire de l'autorité parentale, ceci doit être attesté de façon manuscrite par le représentant légal.

Nom / prénom : ……	*Nom / prénom :* ……
Date : …… *A :* ……	*Date :* …… *A :* ……
***Signature** (précédée de la mention « Lu, compris et approuvé ») :*	***Signature** (précédée de la mention « Lu, compris et approuvé ») :*

Signature de l'enfant qui a été informé et invité à donner son accord précédé de la mention "lu et compris"
Nom : ……..
Date : ……..
Signature :

Si l'investigateur a considéré que l'enfant n'était pas en âge de donner son accord la raison est ainsi renseignée :
L'accord de l'enfant n'a pas été recherché en raison de :……

Attestation du médecin investigateur qui a dispensé l'information :

J'ai informé le patient ci-dessus sur cette étude clinique et sur les aspects sus-mentionnés. J'ai utilisé à cet effet les documents afférents (Note d'Information) à l'étude avant qu'il/elle donne son consentement

L'investigateur	
Nom / prénom : ……	
Date : ……	*A : ……*
Signature :	

ANNEXE 2 : Fiche d'information adaptée aux enfants

L'examen dermatologique

Aujourd'hui, tu viens en consultation chez le dermatologue

Le dermatologue, c'est le docteur de la peau.

Il regarde toute la peau pour voir : les grains de beauté, les boutons, ou regarder où tu te grattes.

Les grains de beauté

Comment se passe l'examen dermatologique ?

Je regarde toute ta peau ! Et je regarde aussi dans tes cheveux et les ongles de tes mains et de tes pieds.
Ça ne fait pas mal, car je ne fais que regarder !
Si tu as des grains de beauté, je peux aussi utiliser une loupe qui fait de la lumière qui s'appelle un dermoscope, comme sur le dessin.

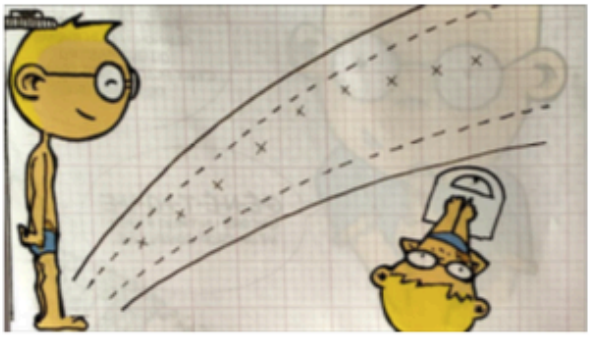
L'examen avec le dermoscope

Et si j'ai des boutons ?

Si tu as des boutons, je les regarde de près, et je te demande si ça gratte ou si ça te fait mal. Si toi et tes parents sont d'accord, je peux prendre une photo.
Puis je te prescris une crème ou un médicament pour que les boutons s'en aillent !
Je pourrai ensuite te revoir pour vérifier qu'ils sont bien tous partis.

Et ensuite ?

Je vais poser des questions à toi et à tes parents sur ta maladie, tes médicaments, et si tu as déjà eu des boutons sur la peau.
Je te demanderai aussi ton poids et ta taille.



Et puis c'est tout ! Si tu as des questions, je suis là pour y répondre !

ANNEXE 3 : Fiche de recueil des informations

CONSULTATION DERMATOLOGIQUE
Manifestations dermatologiques chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques

NOM :
PRENOM :
ÂGE :
Accord Parental Signé :
Note d'information donnée aux parents et à l'enfant :
Date de la consultation :

VISITE NUMERO (à entourer) : Systématique à la demande

S'il s'agit d'une visite « à la demande » alors que la visite systématique à déjà été réalisée : Seules les parties « Examen clinique le jour de la consultation » et « Traitement mis en place lors de cette consultation », ainsi que ce cadran sont à remplir.

INTERROGATOIRE

ANTECEDENTS :
- Dermatologiques personnels :
☐ Psoriasis ☐ Eczéma
☐ Asthme ☐ Rhinite Allergique
☐ Autre :

- Dermatologiques familiaux :
☐ Psoriasis ☐ Eczéma
☐ Asthme ☐ Rhinite Allergique
☐ Autre :

- Autres antécédents personnels :

- Autres antécédents familiaux :

- Sexe :
- Poids :
- Taille :
- Âge actuel :
- Âge au début de la maladie :
- Âge lors de la mise sous biothérapie :
- Traitement(s) ayant précédé la mise sous biothérapie pour la maladie inflammatoire chronique :

TRAITEMENT en cours (autre que biothérapie) :

CONSULTATION DERMATOLOGIQUE
Manifestations dermatologiques chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques

TRAITEMENT par Biothérapie
Nom de la molécule :
Indication :
Gastro : ☐ Maladie de Crohn ☐ Rectocolite hémorragique
Rhumato : ☐ Arthrite Juvénile Idiopathique ☐ Arthrite lie à l'enthésite
Ophtalmo : ☐ Uvéite inflammatoire
Dermato : ☐ Psoriasis ☐ Hidradénite suppurée
Autres :

Posologie :
Dose d'induction :
Dose d'entretien ou actuelle :

Date de début :

Nombre de mois entre le début du traitement par biothérapie le jour de la consultation :

Traitement immunosuppresseur associé :
☐ Méthotrexate
☐ Corticothérapie
☐ Azathioprine
☐ Autres :

AVANT l'inclusion :

- Nombres de consultation dermatologiques avant le traitement :

- Nombres de consultation dermatologiques après le début du traitement :

Évènement dermatologiques survenus APRÈS le début du traitement (constaté par la famille/pédiatre/médecin traitant/dermatologie) avant cette consultation : avec délai d'apparition en mois après introduction du traitement :

- Xérose cutanée : ☐ **Oui** ☐ **Non**
Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

- Augmentation constaté du nombre de naevi : ☐ **Oui** ☐ **Non**
Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

- Poussée d'eczéma ou psoriasis : ☐ **Oui** ☐ **Non**
Antérieure au traitement par biothérapie ? ☐ **Oui** ☐ **Non**
Sous biothérapie : ☐ Eczéma ☐ Psoriasis
Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

CONSULTATION DERMATOLOGIQUE

Manifestations dermatologiques chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques

- Infection cutanée :
  - Bactérienne : ☐ **Oui** ☐ **Non**
  ☐ Abcès ☐ Folliculite ☐ Autre :
  Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

  - Virale : ☐ **Oui** ☐ **Non**
  ☐ Zona ☐ Lésions herpétiques ☐ Autre :
  Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

  - Fongique : ☐ **Oui** ☐ **Non**
  ☐ Atteinte des plis ☐ Teigne ☐ Autre :
  Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

  - Parasitaire : ☐ **Oui** ☐ **Non**
  ☐ Type :
  Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

- Réactions cutanées paradoxales constatés par un médecin : ☐ **Oui** ☐ **Non**
Si oui : ☐ Eczéma ☐ Psoriasis ☐ Hidradénite suppurée ☐ Autre :
Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :

- Troubles des phanères : ☐ **Oui** ☐ **Non**
☐ Ongles : ☐ Onchomycose ☐ Fragilité des ongles ☐ Autre :
Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :
Pathologie :

☐ Cheveux : ☐ Alopécie diffuse ☐ Autre
Délai : ☐ < 1 mois ☐ 1-3 mois ☐ 3-6 mois ☐ > 6 mois ☐ Autre :
Pathologie :

A l'EXAMEN CLINIQUE LE JOUR DE LA CONSULTATION

Merci de prendre des photographies (avec accord du patient et de ses parents) si dermatose à l'examen clinique.

- xérose cutanée : ☐ **Oui** ☐ **Non**

- Naevus considéré atypique à l'examen clinique et/ou dermoscopique : ☐ **Oui** ☐ **Non**
Exérèse conseillée : ☐ **Oui** ☐ **Non**

- Nombre de Nævi :
☐ **< 50** ☐ **> 50**

- Poussée d'eczéma ou psoriasis : ☐ **Oui** ☐ **Non**
☐ **Eczéma** ☐ **Psoriasis**

Score de gravité **BSA** : ☐ <10% ☐10-30% ☐ > 30%

CONSULTATION DERMATOLOGIQUE

Manifestations dermatologiques chez les enfants traités par biothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques

- Infection cutanée :
Bactérienne : ☐ **Oui** ☐ **Non** type : ☐ Abcès ☐ Folliculite ☐ Autre :
Virale : ☐ **Oui** ☐ **Non** type : ☐ Zona ☐ Lésions herpétiques ☐ Autre :
Fongique : ☐ **Oui** ☐ **Non** type : ☐ Atteinte des plis ☐ Teigne ☐ Autre :
Parasitaire : ☐ **Oui** ☐ **Non** type : ☐ Autre :

- Réactions cutanées paradoxales à la consultation ce jour : ☐ **Oui** ☐ **Non**
Si oui : ☐ Eczéma ☐ Psoriasis ☐ Hidradénite suppurée ☐ Autre :

Score de gravité **BSA** : ☐ <10% ☐10-30% ☐ > 30%

-Troubles des phanères :
☐ Ongles : ☐ Onychomycose ☐ Fragilité des ongles ☐ Autre :
☐ Cheveux : ☐ Alopécie diffuse ☐ Autre :

- Qualité de vie :
Prurit : ☐ Oui ☐ Non
Douleur : ☐ Oui ☐ Non
Gêne Sociale : ☐ Oui ☐ Non
Retentissement sur l'humeur : ☐ Oui ☐ Non

La Déclaration de pharmacovigilance serait-elle nécessaire lors de cette consultation ?

TRAITEMENT MIS EN PLACE LORS DE CETTE CONSULTATION

☐ Aucun
☐ Topique :
- ☐ Dermocorticoïde :
- ☐ Antibiotique local :
- ☐ Antifongique local :

☐ Traitement systémique :
- ☐ Antibiotique :
- ☐ Antifongique :
- ☐ Autres :

L'arrêt de la biothérapie a-t-elle été **envisagée** lors de cette consultation ?
☐ Oui
☐ Non

La biothérapie a-t-elle été **suspendue** lors de cette consultation ?
☐ Oui
☐ Non

BIBLIOGRAPHIE

1. Kokten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). HEGEL; 2016 ; 6 : 119-29

2. Swart JF, Roock S de, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. European Journal of Immunology. 2016 ; 46 : 2068-77

3. Noack M, Kolopp-Sarda M-N. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. Revue Francophone des Laboratoires. 2018; 499 : 28-37.

4. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 ; 41 :49-55.

5. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2013 ; 108 :1647-53.

6. Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol. 2017 ; 51 : 100-10.

7. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prévalence et incidence de l'arthrite juvénile idiopathique : revue de la littérature. Revue du rhumatisme. 2014 ; 81: 123-130.

8. Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique : définition et classification. Archives de pédiatrie 2015 ; 23 : 437-41.

9. Guex-Crosier Y, Vaudaux J, Hofer M. Prise en charge d'une uvéite pédiatrique. Paediatrica. 2015; 26 : 5.

10. Tollefson MM, Crowson CS, Mcevoy MT, Kremers HM. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2010 ; 62.

11. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlström J, Enerbäck C, Enlund F, et al. Age at onset and different types of psoriasis. Br J Dermatol. 1995;133 : 768-73.

12. Nuti F, Viola F, Civitelli F, Alessandri C, Aloi M, Dilillo A, et al. Biological therapy in a pediatric Crohn disease population at a referral center. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 ; 58 : 582-7.

13. Dogra S, Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis - efficacy and safety. Expert Opin Drug Saf. 2018 ; 17 : 9-16.

14. Al-Mayouf SM, Alenazi A, AlJasser H. Biologic agents therapy for Saudi children with rheumatic diseases: indications and safety. Int J Rheum Dis. 2016 ; 19 : 600-5.

15. Szymanska E, Dadalski M, Oracz G, Kierkus J. Safety profile of biologic therapy in Polish paediatric patients with Crohn's disease. Prz Gastroenterol. 2015;10:164-8.

16. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 ; 12 : 1443-51

17. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2015 ; 74 : 1110-7.

18. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Drug Saf. 2017 ; 16 : 493-500.

19. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. Rheumatology (Oxford). 2016 ; 55 : 1499-506.

20. Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, et al. Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. Clinical and Experimental Rheumatology. 2017 ; 8 : 19-26

21. Fréling E, Baumann C, Cuny J-F, Bigard M-A, Schmutz J-L, Barbaud A, et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. Am J Gastroenterol. 2015 ; 110 : 1186-96.

22. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Am J Clin Dermatol. 2017 ; 18 : 771-87.

23. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Merras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, et al. Skin reactions during anti-TNFα therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2014 ; 20 : 1309-15.

24. Klotsche J, Niewerth M, Haas J-P, Huppertz H-I, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann Rheum Dis. 2016 ; 75 : 855-61.

25. Windschall D, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept and adalimumab in children aged 2 to 4 years with juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2016 ; 35 : 2925-31.

26. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Crohns Colitis. 2017 ; 11 :1230-7.

27. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Arthritis Res Ther. 2015 ; 17.

28. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2018 ; 77 : 21-9.

29. Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. Expert Opin Drug Saf. 2014 ; 13 : 255-66.

30. Aloi M, Bramuzzo M, Arrigo S, Romano C, D'Arcangelo G, Lacorte D, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Real-life Experience from the SIGENP-IBD Registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 ; 66 : 920-925.

31. Feist E, Quartier P, Fautrel B, Schneider R, Sfriso P, Efthimiou P, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. Clinical and Experimental Rheumatology. 2018 ; 36: 668-675.

32. 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 ; 54 :1170-6.

33. Hayat SJ, Uppal SS. Therapeutic efficacy and safety profile of infliximab in active systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2007 ; 17 :174-7.

34. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. Arthritis Rheum. 2004 ; 50 : 3161-9.

35. Micheloud D, Nuño L, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S, Ortega MC, Aguarón A, et al. Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. Lupus. 2006 ; 15 : 881-5.

36. Kim ES, Garnock-Jones KP, Keam SJ. Adalimumab: A Review in Hidradenitis Suppurativa. Am J Clin Dermatol. 2016 ; 17 : 545-52.

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-γ-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. Gut. 2014 ; 63 : 567-77.

38. 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 Care & Research. 2008 ; 59 : 996-1001.

39. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, Vandecandelaere P, Vande Casteele N, Breynaert C, et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2016 ; 164 : 10-22.

40. 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 ; 58 : 501-8.

41. Włodarczyk M, Sobolewska A, Wójcik B, Loga K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor-α and selected cytokines in Crohn's disease patients. World J Gastroenterol. 2014 ; 20 : 7019-26.

42. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-α-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis Res Ther. 2005 ; 7 : 666-76.

43. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 ; 52 : 230-2.

44. 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 ; 56 : 512-8.

45. Courbette O, Aupiais C, Viala J, Hugot J-P, Louveau B, Chatenoud L, et al. Infliximab

Paradoxical Psoriasis in a Cohort of Children With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 ; 69 : 189-93.

46. Park S-K, Hwang P-H, Yun S-K, Kim H-U, Park J. Tumor Necrosis Factor Alpha Blocker-Induced Erythrodermic Sarcoidosis in with Juvenile Rheumatoid Arthritis: A Case Report and Review of the Literature. Ann Dermatol. 2017 ; 29 : 74-8.

47. Sota J, Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. Clin Rheumatol. 2018 ; 37 : 233-2240.

48. Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA, Gianotti R, Gelmetti C, Gerloni V, et al. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2012 ; 42 : 131-4.

49. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Intravenous Abatacept for Up to Seven Years. Arthritis Rheumatol. 2015 ; 67 : 2759-70.

50. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaeverbeke T, Taïeb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. Br J Dermatol. 2009 ; 161 : 1081-8.

51. Gannes GC de, 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. 2007 ; 143 : 223-31.

52. Palucka AK, Blanck J-P, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN-α in autoimmune diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 ; 102 : 3372-7.

53. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM. In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. The Journal of Immunology. 2006 ; 176 : 1908-15.

54. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. Curr Rheumatol Rep. 2015 ; 17 : 66.

55. 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. 2014 ; 70 : 1146-9.

56. Osório F, Magro F, Lisboa C, Lopes S, Macedo G, Bettencourt H, et al. Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. Dermatology (Basel). 2012 ; 225 : 163-7.

57. 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. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2011 ; 34 : 1318-27.

58. 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 α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2 avr 2008 ; 68 : 209-15.

59. 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 ; 60 : 3424-30.

60. 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-alpha antagonists. Br J Dermatol. 2007 ; 156 : 486-91.

61. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Hinueber U von, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis & Rheumatism. 2005 ; 52 : 3403-12.

62. Klufas DM, Wald JM, Strober BE. Treatment of Moderate to Severe Pediatric Psoriasis: A Retrospective Case Series. Pediatr Dermatol. 2016 ; 33 : 142-9.

63. Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. Joint Bone Spine. 2008 ; 75 : 540-3.

RÉSUMÉ

Introduction Les biothérapies (BT) ont révolutionné le traitement des pathologies inflammatoires chroniques (MIC) y compris chez l'enfant. De nombreuses éruptions cutanées (EC) inflammatoires, paradoxales, et infectieuses ont pu être observées chez les enfants sous BT. Les effets rapportés manquent de description dermatologique.

Méthode Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective et prospective au cours de laquelle nous avons interrogé et examiné tous les enfants traités par BT dans notre CHU en consultation de dermatologie. Notre objectif principal était de calculer les incidences de chaque EC.

Résultats Nous avons inclus 90 enfants : 68% des patients étaient suivis pour une MIC intestinale, 21% pour un rhumatisme et 10% pour une uvéite. Ils étaient majoritairement (86%) traités par des anti TNF alpha. 83% ont déclaré une dermatose sous BT. Les dermatoses inflammatoires (44%) dont 41% paradoxales, semblaient plus fréquentes lorsque la pathologie était ancienne (P=0,09) et selon le nombre d'immunomodulateurs avant la BT (p=0,06). Les infections (38%) étaient associées à une posologie majorée de la BT (p=0,03) : 24% étaient bactériennes et associées à un âge plus élevé (p<0,001), et 13% virales associée à un jeune âge (p=0,05). La xérose cutanée était fréquente (43%).

Discussion Notre étude est la seule prospective étudiant les EC sous BT menée exclusivement par des dermatologues. Nous avons observé des incidences plus élevées que dans la littérature. La principale limite de notre étude est la courte durée d'inclusion. Une consultation dermatologique régulière pourrait permettre un dépistage et un traitement aisé de ces EC et améliorer la qualité de vie des enfants.

Mots clés :
Biothérapie – Maladie inflammatoire chronique – dermatoses paradoxales – effets indésirables cutanés – Anti-TNF alpha– tocilizumab – canakinumab – ustekinumab – anakinra – abatacept