

Manifestations dermatologiques au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

JFHOD 20 Mars 2016-Plénière FMC-HGE



Prof. Julien Seneschal M.D, Ph.D

Service de Dermatologie adultes et de l'enfant, Hôpital Saint André, Bordeaux

Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau

INSERM U1035 ATIP-AVENIR Immuno-dermatologie

www.dermatobordeaux.fr

www.u1035.u-bordeaux2.fr/

- OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Connaître les lésions cutanées associées aux MICI
- Connaître les pathologies dermatologiques induites par les immunosupresseurs et les anti-TNFα et leur conduite à tenir
- Connaître le risque de cancers cutanés dans les MICI et leurs prévention

CONFLITS D'INTÉRÊT

- **Seneschal Julien:** Consultant: Janssen, Pfizer, Abbvie, SANOFI

Manifestations cutanées et MICI

- Manifestations cutanées de la maladie de Crohn et de la Rectocolite Hémorragique
 - Atteintes similaires ou spécifiques de chacune des pathologies → reflet de leur physiopathologie
- Prévalence des manifestations cutanées:
 - Maladie de Crohn: 9-19%
 - RCH: 9-23%
- Lésions spécifiques: mécanismes physiopathologiques communs
- Lésions réactionnelles
- Lésions ou pathologies associées.



Ulcérations linéaires
« coup de couteau »



Fissures péri-anales



Lésions végétantes pseudo-tumorales

Lésions spécifiques: Maladie de Crohn: lésions granulomateuses: Atteinte ano-périnéale

Spécifiques de la maladie de Crohn

Considérées comme une **extension de la maladie inflammatoire intestinale**

Fréquence chez les patients $\approx 36\%$

Peuvent **précéder les signes digestifs** dans 8 à 30% des cas
Evolution

- par succession de poussées et rémissions
- indépendante de l'atteinte intestinale

Thrash B et al. JAAD 2013



Aspect « pavimenteux »

Lésions spécifiques: Maladie de Crohn: lésions granulomateuses: Atteinte Oro-faciale

Fréquence chez les patients $\approx$ 8-9%

Peuvent précéder les signes digestifs dans 8 à 30% des cas

Evolution

- par succession de poussées et rémissions
- indépendante de l'atteinte intestinale



**Hyperplasie
gingivale**



Perlèches chroniques ou fissures labiales



Macro-chéilite

Erythème Noueux

Atteinte cutanée la plus fréquente au cours des MICI: 4-6%
Terrain: femme jeune 10-30 ans
Début dans la 1^{ère} année: évolution MICI
Évolution récidivante



Aphtose

Symptôme fréquent dans la population générale
→ Relation difficile à évaluer avec MICI
Penser à rechercher une atteinte carentielle également +++





Pyoderma gangrenosum



Lésions réactionnelles: Les Dermatoses Neutrophiliques

Dermatose neutrophilique:

Pyoderma gangrenosum-Syndrome de Sweet

Affection **Non Infectieuse** ayant comme image histologique (infiltrat neutrophilique aseptique)

Symptômes associés: fièvre-arthralgies

Ne suit pas l'évolution de la MICI et peut apparaître des années après le diagnostic



***Localisation
périostamale rare***



Syndrome de Sweet



Pyostomatite végétante

Affection rare
Association 75% des cas à une MICI
Pustules de la muqueuse buccale
Pustules laissant place à des ulcérations

Thrash B et al. JAAD 2013

Delaporte E. dermatologie pratique 2011



Chéilite et perlèche bilatérale



Lésions érosives, hématiques des MI

Les manifestations carentielles

Patiente de 37 ans

Contexte d'AEG et douleur articulaire de
rythme inflammatoire

Depuis 3 mois: lésions cutanées et muqueuses

Bilan: déficit carentiel: vitamine C, zinc et
vitamine PP

Hyperkératose folliculaire



Les dermatoses associées aux MICI



Epidermolyse Bulleuse Acquisée



Maladie bulleuse chronique
Bulles tendues sous-épidermiques
Mains et pieds
Entité rare mais associée
dans 30% des cas à une MICI
Précède la MICI dans 50%
des cas

Autres dermatoses inflammatoires associées



psoriasis



vitiligo



pelade



lupus



En résumé

	Maladie de Crohn	RCH
Fissures/fistules périanales	36%	Aucune
Atteinte cavité orale/lèvres	8-9%	Aucune
Atteinte cutanée métastatique	Rare	Aucune
Erythème noueux	4-6%	3%
Dermatose neutrophilique	0,7%	2%
Apthose	Fréquent	Fréquent
Panartérite noueuse	Rare	Rare
Epidermolyse bulleuse acquise	Classique	Rare

Thrash B et al. JAAD 2013
Delaporte E. dermatologie pratique 2011



Réactions cutanées associées aux biothérapies *Les réactions psoriasiformes sous anti-TNF α*

- 1^{ère} description e Septembre 2003
 - Revue de 107 patients traités par infliximab
Baeten D et col. Ann Rheum Disease 2003
- 1^{ère} publication: Janvier 2004
Verea MM et col Ann Pharmacother 2004
- Initialement décrites par la communauté rhumatologique
 - Désormais par toutes les spécialités utilisant les anti-TNF α

Seneschal J et col: Acta Derm Venereol 2007

Seneschal J et col: Arch Dermatol 2007

Wollina U et col: Am J Clin Dermatol 2008

Cleynen I, Vermeire S. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012

Kératodermie et pustulose palmo-plantaire



Atteinte alopéciant



Atteinte inversée



Atteinte en plaques



c)



Réactions psoriasiformes sous anti-TNF α et MICI

- **Fréquence:** prévalence de l'ordre de 5-10% des patients traités
- **Effet Classe:** effet rapporté avec tous les anti-TNF α
- Délai variable d'apparition
- Peut-être plus fréquent chez femmes et fumeurs
- Patients souvent **bien contrôlés** pour la pathologie sous jacente traitée par anti-TNF α

Freling E et al Inflamm Bowel Dis 2015
Cleyne I et al Ann Intern Med 2016
Guerra I et al. Inflamm Bowel Dis 2016

Particularités des éruptions psoriasiformes sous anti-TNFα chez les patients atteints de MICI



Fig. 1. Clinical aspects. **a** Patient 1, left frontoparietal area. **b** Patient 3, crown. **c** Patient 2, neck and occipital area. **d** Patient 2, crown. **e** Patient 4, frontal area. **f** Patient 4, crown. **g** Patient 5, crown. **h** Patient 5, parieto-occipital area.

*5 patients traités par anti-TNF- α
Tous suivis pour maladie de Crohn*

Osario F et col. *Dermatology* 2012



- Les **maladies inflammatoires de l'intestin** présentent des réactions psoriasiformes **plus sévères** que les autres pathologies inflammatoires
 $p=0,0001$ IC 95% (-2,5512; -0, 8583)
- Surtout pour l'atteinte des **plis** et du **cuir chevelu**
 $p=0,009$ OR=6,1486 et IC 95% (1,4192; 38,3955)
 $p=0,002$ OR=6,92 et IC 95% (1,7533; 34,5866)

Darrigade AS et col . En cours de soumission



Patient sous anti-TNFalpha

Soins d'hygiène préventifs: hydratation cutanée quotidienne;
douche avec gel sans savon

Eruptions Psoriasiformes

Avis Dermatologique

Tolérable
<5% Surface Corporelle

Tolérable
>5% Surface Corporelle
Ou atteinte Palmo Plantaire

Intolérable; atteinte sévère

Maintien Anti-TNF

Soins Locaux

Dermocorticoïdes
classe forte
Dérivé de la vitamine D
Kératolytique:
Acide Salicylique 5%
Rétinoïde topique

Pas de réponse

Maintien Anti-TNF

Soins Locaux

ou

Ttt Systémique

Photothérapie
Acitrétine Soriatane®
(Pustulose palmoplantaire)
Méthotrexate
Ciclosporine

Arrêt Anti-TNF si possible

Relai par USTEKINUMAB

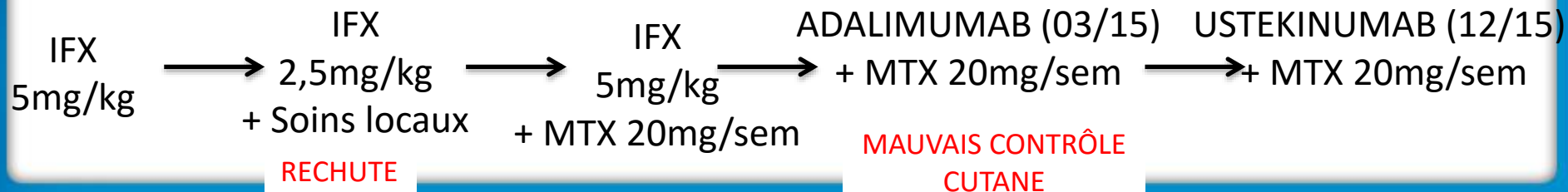
*L'arrêt de l'anti-TNF alpha n'est
nécessaire que chez ≈ 10% des
patients*

Intérêt de l'ustekinumab dans la prise en charge des éruptions psoriasiformes sous anti-TNF alpha

Patiente de 25 ans: greffe rénale en 2005 (Advagraf et Cortancyl)

Maladie de Crohn en 2011 sous INFLIXIMAB depuis 09/2012

Septembre 2014: apparition d'une éruption psoriasiforme alopeciante





Réaction d'Hypersensibilité immédiate: au cours de la perfusion

Réaction d'Hypersensibilité retardée:

Réaction au point d'injection

**Réaction Lichénoïde/
Dermite de l'interface**

Lupus

Lichen Plan

Dermatomyosite

Eruptions psoriasiformes

Pelade

**Autres atteintes cutanées
inflammatoires sous anti-TNF
alpha**

Réaction Granulomateuse

Sarcoïdose

Granulome annulaire

Dermatite Interstitielle
granulomateuse

Vascularites

Autres: réactions eczématiformes, xérose cutanée

Cancers cutanés et anti-TNF-alpha

- Evaluation du risque de mélanome et cancers cutanés non-mélaniques chez les patients atteints de MICI et traités par anti-TNF-alpha
- Etude de registre, cohorte
- Augmentation du risque de mélanome sous anti-TNF-alpha
 - OR, 1.88; 95% CI, 1,08-3,29
- Augmentation du risque de cancers cutanés non mélaniques chez patients traités > 1 an avec biologiques.
 - OR, 1,58; 95% CI, 1,16-2,14

Long MD et col. Gastroenterology 2012

→ Même si données relativement rassurantes

→ Poursuivre surveillance cutanée des patients + mesure de la prévention exposition solaire

POINTS FORTS

- 1/ La proportion des malades ayant des manifestations cutanées est de 9 % à 23 % dans la maladie de Crohn comme dans la rectocolite hémorragique
- 2/ Parmi ces manifestations cutanées, il faut distinguer les atteintes spécifiques, réactionnelles, carentielles et les dermatoses inflammatoires associées aux MICI.
- 3/ Les éruptions psoriasiformes sous anti-TNF sont un effet secondaire cutané de ces biothérapies. L'atteinte la plus fréquente étant la pustulose ou kératodermie palmoplantaire. Au cours des MICI, atteinte alopéciant et inversée plus sévère+++. Dans plus de deux tiers des cas, la poursuite du traitement anti-TNF est possible.
- 4/ Le risque de cancers cutanés chez les patients traités par immunosuppresseurs et/ou biothérapies au long cours justifie une surveillance dermatologique régulière.



Service de Dermatologie
Hôpital Saint-André, Bordeaux
Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau

Pr. Alain Taieb
Pr Marie Beylot-Barry
Dr Brigitte Milpied
Dr Anne-Sophie Darrigade

Service d'Hépatogastroentérologie
Hôpital Saint-André, Bordeaux

Pr. Franck Zerbib

Service d'Hépatogastroentérologie
Hôpital du Haut-Lévêque, Pessac

Pr. Victor De-Ledinghen
Pr. David Laharie

Service de Rhumatologie
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Pr. Thierry Schaefferbeke
Pr Christophe Richez
Dr Marie-Elise Truchetet

Service de Médecine Interne
Hôpital Haut-Lévêque, Pessac

Pr. Jean-Luc Pellegrin
Pr. Estibaliz Lazaro