

À PROPOS DE L'AUTEURE

Jennifer Lipson, M.D.

La D^{re} Lipson est dermatologue médicale à Ottawa et exerce au centre West Ottawa Specialty Care. Elle est chargée de cours à l'Université d'Ottawa et médecin associée à l'hôpital d'Ottawa et au centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (Children's Hospital of Eastern Ontario - CHEO). Elle est membre du comité de semestrielle clinique et scientifique de dermatologie à Ottawa, du comité de subspecialité en dermatologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et du comité de direction de la section de dermatologie de l'Association médicale de l'Ontario. Ses domaines d'intérêt clinique comprennent les maladies inflammatoires à médiation immunitaire, l'acné hormonale et le cancer de la peau.

Affiliations de l'auteur : Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario) Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario) Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario)



Manifestations cutanées des MII : rôle potentiel du védolizumab

Introduction

La connaissance de la physiopathologie des maladies à médiation immunitaire continue de progresser. Au cours de la dernière décennie, l'évolution rapide des immunothérapies ciblées leur a permis de gagner en précision. Le chevauchement des anomalies immunitaires entraîne un chevauchement des maladies, des affections concomitantes et des traitements. Les dermatologues, gastro-entérologues, rhumatologues, pneumologues, allergologues et oncologues partagent et prennent en charge conjointement un plus grand nombre de patients, dont les problèmes sont souvent plus complexes. Il est nécessaire de comprendre quelles sont les répercussions de nos thérapies sur ces affections liées à l'immunologie et souvent comorbides, afin d'offrir des soins complets. Fréquemment, le dermatologue prend des décisions thérapeutiques qui ont des répercussions positives sur de nombreuses comorbidités sans exacerber d'autres affections. Ceci est particulièrement courant dans certaines régions du pays où les délais d'attente pour recevoir des soins sont longs et où il y a une pénurie de spécialistes. Il est intéressant de noter qu'à mesure que nos traitements deviennent encore plus précis et spécifiques à la maladie, ils pourraient ne plus avoir d'effet thérapeutique additionnel sur les

comorbidités courantes. Par exemple, l'évolution du paysage des traitements des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et l'utilisation et le développement accrus de thérapies spécifiques à l'intestin introduisent la question de savoir si ces traitements auront des répercussions sur l'incidence et la prise en charge des manifestations extra-intestinales (MEI) des MII. L'objectif de cet article est de passer en revue les MEI les plus courantes et les plus importantes des MII et d'explorer les données disponibles sur les répercussions du védolizumab, un médicament spécifique de l'intestin, sur ces MEI.

Manifestations extra-intestinales (MEI)

Les MII, la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) peuvent être associées à une diversité de MEI qui affectent divers systèmes de l'organisme. Les articulations, la peau et les yeux sont le plus souvent touchés. Au moins 10 % des patients atteints d'une MII présentent des MEI muco-cutanées, d'apparition courante dans la MC, où elles ont été signalées chez jusqu'à 44 % des patients.^{1,2} En fait, les manifestations muco-cutanées peuvent parfois être symptomatiques d'une MII.³ Les facteurs de risque de la MC et de la CU associées à des manifestations

muco-cutanées sont notamment le sexe féminin, un jeune âge au moment du diagnostic et l'atteinte des yeux ou des articulations. Les risques supplémentaires liés à la MC comprennent les antécédents familiaux de MII et les maladies nécessitant un traitement immunomodulateur.⁴

Les MEI muco-cutanées possibles des MII sont nombreuses. Il n'est par conséquent pas possible de discuter de chaque manifestation dans cette revue; seules les MEI muco-cutanées les plus courantes

molécules spécifiques de l'intestin utilisées pour traiter les MII sous-jacentes. En outre, les MEI dont l'activité est moins susceptible d'être prise en charge par des molécules plus précises, spécifiques de l'intestin, seront signalées. Considérant que les carences nutritionnelles ne sont pas directement touchées par ces immunothérapies, elles ne seront pas examinées en détail.

Lésions spécifiques des MII	Manifestations réactives	Manifestations associées	Carences nutritionnelles	Lésions liées au traitement
Fissures et fistules (périanales et péristomiales)	Ulcères aphteux	Hippocratisme digital	Acrodermatite entéropathique	Alopécie
Maladie de Crohn métastatique	Épidermolyse bulleuse acquise	Hidradénite suppurée	Glossite	Éruption cutanée médicamenteuse/ syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
Maladie de Crohn orale	Érythème noueux	Lichen plan	Pellagre	Dermatoses neutrophiles
	Syndrome de Sweet	Dermatose à IgA linéaire	Phrynodermie	Modifications cutanées induites par le TNF-alpha
	Polyartérite noueuse	Érythème palmaire	Scorbut	Nécrolyse épidermique toxique/syndrome de Steven Johnson
	Pyoderma gangrenosum	Psoriasis		
		Vitiligo		

Tableau 1. Manifestations extra-intestinales muco-cutanées courantes et importantes
Abréviations : IgA, immunoglobuline A; MII, maladie inflammatoire de l'intestin; TNF-alpha, facteur de nécrose tumorale alpha.

et les plus importantes seront abordées. Il est donc préférable de les classer en fonction de leur origine physiopathologique, notamment celles qui sont spécifiques des MII, des manifestations réactives, des manifestations associées; des carences nutritionnelles et des manifestations liées au traitement (**tableau 1**). Mon objectif est de mettre en évidence les MEI qui reproduisent l'activité des maladies intestinales et qui peuvent être traitées par inadvertance avec des

Manifestations muco-cutanées spécifiques des MII

Les manifestations muco-cutanées spécifiques des MII affectent la peau par des mécanismes identiques à ceux qui affectent le tractus gastro-intestinal (GI) et partagent la même pathologie, les granulomes non caséeux. Cette catégorie comprend la

MC métastatique, la MC orale et les lésions contiguës (ulcères périanaux, fissures/fistules).²

La maladie de Crohn métastatique (MCM) est une entité extrêmement rare. Il n'existe pas de données précises sur la prévalence et l'incidence de cette affection, qui demeure le plus probablement sous-diagnostiquée en raison de sa morphologie variée.² La MCM survient généralement dans le cadre d'une maladie GI bien établie. La manifestation cutanée qui précède la maladie GI est plus souvent observée chez les enfants et se manifeste par des lésions cutanées et génitales. Il ne semble pas y avoir de lien entre l'activité de la MCM et l'activité de la maladie GI. La MCM peut présenter de nombreuses morphologies, notamment des plaques érythémateuses, des nodules et des ulcérations linéaires qui apparaissent plus souvent que des pustules, des papules ou des lésions de type abcès. L'atteinte la plus fréquente concerne les parties génitales; elle se retrouve chez deux tiers des enfants et la moitié des adultes atteints de MCM. Pour cette raison, on classe généralement la MCM en deux catégories : MCM génitale et MCM non génitale.² La MCM génitale peut se manifester par un œdème génital, des fissures en coup de couteau, des papules évoquant des condylomes et des marisques qui présentent des granulomes à l'examen histologique.² La MC vulvaire se présente sous quatre formes principales : ulcération, enflure vulvaire, lésions hypertrophiques et suppuration chronique.⁵ La MCM non génitale touche le plus souvent les jambes, l'abdomen, le tronc et les zones intertrigineuses; elle touche rarement le visage. Comme la MCM est une manifestation rare de la MC, le traitement repose sur des données anecdotiques issues de rapports de cas et de séries de cas, et aucun des traitements disponibles n'est vraiment fiable quant

la thalidomide et l'excision chirurgicale.² Un récent rapport de cas a montré que le védolizumab a été bénéfique pour un seul patient atteint de MCM.⁶

Le processus granulomateux de la MC s'étend à la cavité orale (MC orale) chez 8 à 9 % des patients. Il peut se manifester sous la forme d'un aspect pavé de la muqueuse, d'ulcères linéaires profonds, d'excroissances indurées de la muqueuse, d'une gingivite ou d'une enflure du visage, de la langue ou des lèvres. Les lèvres sont le siège le plus courant de l'enflure et peuvent présenter des fissures verticales douloureuses. Cette entité pathologique est appelée chéilite granulomateuse (**figure 1**).⁷ Les lésions orales répondent généralement au traitement de la maladie sous-jacente; toutefois, un traitement local par stéroïdes topiques ou intralésionnels, des inhibiteurs topiques de la calcineurine, des anesthésiques topiques, des bains de bouche à base d'acide acétylsalicylique, des anti-inflammatoires



Figure 2 : plaques indurées rouge-brun sur le membre inférieur, typiques de l'érythème noueux. Photo © reproduite avec l'aimable autorisation de Massimo Defilippo (Symptomeundbehandlung.com)

non stéroïdiens sous forme de pâte et des lavages antiseptiques peuvent également être utilisés pour prévenir l'infection. Les autres traitements utilisés sont l'hydroxychloroquine, la colchicine, la dapsone, la thalidomide, la clofazimine, les inhibiteurs du TNF alpha, l'ustekinumab, l'infliximab et la chirurgie.^{8,9} Un rapport de cas d'un patient atteint de MC et d'une chéilite granulomateuse réfractaire à trois médicaments biologiques a montré que le védolizumab administré en même temps que la doxycycline et la triamcinolone avait permis de résoudre l'affection.⁸ Il existe une controverse quant au fait de considérer les fissures et fistules périanales comme des MEI



Figure 1 : Chéilite granulomateuse typique avec enflure et fissuration des lèvres. Photo courtesy of DermNetNZ.org

à l'efficacité.² Les traitements signalés comme étant efficaces comprennent les glucocorticostéroïdes intralésionnels et systémiques, le métronidazole oral, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (TNF α), l'azathioprine, le méthotrexate, la ciclosporine,

ou non. Les lignes directrices 2016 de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite (ECCO) ne les définissent pas comme des MEI lorsqu'elles surviennent dans le tractus GI.^{3,10}

Manifestations réactives

On estime que les pathologies réactives sont dues à une antigénicité croisée entre la peau et la muqueuse intestinale et qu'elles présentent une pathologie différente de celle des MII sous-jacentes.³ L'érythème noueux (EN) qui touche environ 7,4 % des patients, le pyoderma gangrenosum (PG) qui touche environ 2,3 % des patients et la stomatite aphteuse sont les MEI muco-cutanées les plus courantes dans la catégorie des manifestations réactives.¹⁰

L'EN est un processus inflammatoire aigu du tissu adipeux sous-cutané, connu sous le nom de panniculite. Il se manifeste par l'apparition rapide de nodules douloureux, profonds et non ulcéreux, de 1 cm à 5 cm, qui ressemblent à des ecchymoses allant du violet au brun (**figure 2**). Ces nodules touchent le plus généralement les tibias, mais peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Les patients peuvent présenter une fièvre, des malaises et des arthralgies. L'EN est l'affection cutanée la plus courante chez les patients atteints d'une MII, bien qu'il ne soit certainement pas uniquement propre aux MII. Il est présent chez près de 10 % des patients atteints de CU et jusqu'à 15 % des patients atteints de MC¹. Il est généralement présent dans le contexte d'une MII établie; toutefois, il est antérieur à la MII chez 15 % des patients.¹¹ L'EN est plus fréquent chez les femmes, les patients arthritiques et les patients positifs à l'antigène leucocytaire humain B27 (HLA-B27). Chez les patients atteints de MC, l'EN est souvent associé à une atteinte colique.¹ L'activité de l'EN coïncide en général avec celle de la MII, et survient souvent pendant les poussées de MII; toutefois, la gravité des poussées cutanées ne reflète pas nécessairement la gravité des poussées de MII.^{1,3,10} En général, l'EN est un processus spontanément résolutif ou disparaît grâce au traitement de la maladie sous-jacente. Les mesures de soutien telles que l'élévation des jambes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour soulager la douleur et la compression sont utiles. Certains patients peuvent nécessiter des corticostéroïdes systémiques, des anti-inflammatoires d'épargne stéroïdienne tels que la colchicine, la dapsone et l'iodure de potassium, et de temps en temps des immunomodulateurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou les inhibiteurs du TNFα. Étonnamment, l'infliximab peut traiter et parfois déclencher l'EN, surtout chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.¹¹ Dans certains rapports, il

a été signalé que l'EN répondait au védolizumab et dans d'autres, qu'il n'y répondait pas.¹²

Le **pyoderma gangrenosum (PG)** est une dermatose neutrophile qui peut apparaître de façon idiopathique et être liée à diverses maladies systémiques. Il est le plus souvent associé à une MII systémique, avec une incidence allant jusqu'à 3 %.³ La prévalence du PG est plus élevée chez les patients atteints de CU, ou présentant des antécédents familiaux de CU, chez les femmes, en cas d'atteinte colique, de stomie permanente, d'atteinte oculaire et d'EN.³ Les patients atteints d'une MII et de PG sont plus susceptibles de présenter une arthrite et une uvéite.¹⁰ Le PG a des présentations variables dont cinq sous-types sont reconnus. Les sous-types les plus courants de PG associés à une MII sont les formes ulcéreuses et pustuleuses, suivies des formes péristomiales, bulleuses et végétantes.¹ Le PG apparaît sous la forme d'une papule, d'une pustule ou d'un nodule qui s'ulcère rapidement et se transforme en un ulcère



Figure 3 : Pyoderma gangrenosum avec un bord classique déchiqueté, gris argent, et des stries épithéliales entre les ulcérations. Photo reproduite avec l'aimable autorisation de Healthmd.ne

très douloureux présentant un contour inflammatoire classique de couleur gris argent, des bords érodés d'aspect déchiqueté, des stries épithéliales et un suintement purulent (**Figure 3**).¹ En raison de son apparence et de la douleur intense qu'il provoque, le PG fait souvent l'objet d'un diagnostic erroné et est traité comme une infection. Les éléments diagnostiques du PG comprennent la pathergie (survenant dans une zone traumatisée) et, dans 30 % des patients, la survenue courante d'une pustule, bien qu'elle passe souvent inaperçue avant de s'ulcérer. Le PG se manifeste le plus souvent au niveau des extenseurs des membres inférieurs et d'une zone péristomiale, bien qu'il puisse survenir n'importe où sur le corps.¹ Le PG guérit généralement en formant des « cicatrices cribriformes » qui ont l'aspect d'un nid d'abeilles.

Comme dans le cas de l'EN, les patients affectés par un PG peuvent présenter de la fièvre, des malaises et des arthralgies. Contrairement à l'EN, qui survient généralement dans le contexte d'une MII bien établie, le PG peut précéder, coïncider ou apparaître après le début d'une MII.³ Son activité ne coïncide généralement pas avec l'activité de la MII sous-jacente, à l'exception de la forme pustuleuse.

Beaucoup considèrent l'éruption pustuleuse érosive des lèvres et de la muqueuse orale, dénommée pyostomatite végétante, comme une variante muqueuse du PG pustuleux. On pense que sa fréquence est plus élevée chez les hommes âgés de 20 à 59 ans et qu'elle survient généralement au cours d'une MII bien établie.³

Le traitement du PG consiste à d'abord traiter l'inflammation par des anti-inflammatoires et/ou des immunomodulateurs, puis à traiter l'ulcère par des produits appropriés de soins des plaies. Le traitement initial peut comprendre des stéroïdes intralésionnels et des stéroïdes topiques puissants et/ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine si l'affection est légère ou à un stade précoce. Si l'affection est plus grave, on utilise souvent la prednisone et/ou la ciclosporine, le mycophénolate mofétil ou un inhibiteur du TNF α . À ce jour, il y a plus de rapports publiés faisant état de patients développant un PG sous védolizumab qu'il n'y en a qui font état de PG répondant au védolizumab.^{12,13,14} Il faut éviter un débridement en raison du risque de pathergie. Malheureusement, le taux de récurrence du PG peut atteindre 25 %.³

Le **syndrome de Sweet**, également connu sous le nom de dermatose neutrophilique aiguë fébrile, est une dermatose neutrophilique rare observée dans diverses situations inflammatoires, médicamenteuses ou malignes. Il peut survenir dans le contexte d'une MII, tant lors d'une poussée de MII que d'une maladie quiescente.¹⁵ Il est plus fréquent dans la MC, chez les femmes âgées de 30 à 50 ans et dans la MC avec atteinte colique.¹ Le syndrome de Sweet se manifeste par des papules, des plaques, des pustules et parfois des bulles ou des « pseudobulles » œdémateuses et douloureuses de couleur rouge-violet, le plus souvent localisées au niveau de la tête et des mains. Les patients présentent souvent des symptômes systémiques comprenant fièvre, malaises et arthralgies et, moins souvent, une atteinte des organes internes. Le syndrome de Sweet est souvent spontanément résolutif. Le traitement est très similaire à celui de l'EN et du PG, à savoir des anti-inflammatoires topiques et systémiques; cette maladie est très sensible aux traitements par des stéroïdes systémiques.¹⁵ Des rapports font état d'un syndrome de Sweet survenu chez un patient atteint de la MC et traité par le védolizumab¹⁶, et d'une amélioration chez un patient

atteint de CU et traité par corticostéroïdes oraux associés à du védolizumab.¹⁷

Le **syndrome arthrocutané associé à une maladie intestinale** est une dermatose neutrophile extrêmement rare qui a été signalée chez des patients atteints d'une MII ou ayant subi une dérivation gastrique. Il se manifeste par de la fièvre, des arthralgies, des myalgies, des douleurs abdominales et des lésions cutanées polymorphes évoquant un PG, un EN ou une hidradénite suppurée (HS). On pense qu'il est secondaire au développement de complexes immunitaires résultant d'une prolifération de bactéries dans l'intestin.¹ Il est traité par une chirurgie, des antibiotiques et des stéroïdes systémiques. Le rôle du védolizumab dans cette pathologie n'a pas été reporté.

Les **ulcères aphteux** touchent environ 20 % de la population générale et jusqu'à 33 % des patients atteints de MC.³ La stomatite aphteuse se manifeste par des ulcères récurrents, douloureux, ronds ou ovales présentant un bord érythémateux de couleur crème. La présence d'une stomatite aphteuse doit éveiller une suspicion de MII, surtout chez les enfants qui en sont atteints, car elle survient plus souvent dans cette population et peut précéder le diagnostic de MII.⁷ Les aphtes buccaux sont corrélés à une maladie GI évolutive et une positivité à l'antigène HLA-B27.¹ Une revue systématique et une méta-analyse ont mis en évidence une tendance à la baisse de la prévalence des ulcères aphteux chez les patients traités par infliximab par rapport à ceux traités par védolizumab.¹⁸

La **polyartérite noueuse cutanée (PANc)** est une vascularite récurrente, peu fréquente, des petits et moyens vaisseaux de la peau. Environ 10 % de tous les cas de PANc sont associés à une MII et l'affection peut précéder le diagnostic de MII. La PANc se manifeste par des nodules érythémateux, le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Sur le plan clinique, elle peut évoquer l'EN, le PG ou la MC métastatique. Le diagnostic nécessite une biopsie. L'activité de la maladie ne coïncide pas avec l'activité de la MII sous-jacente.³ Fait intéressant, des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez des patients atteints à la fois de CU et de la MC sous traitement par védolizumab.^{19,20}

L'**épidermolyse bulleuse acquise (EBA)** est une maladie bulleuse auto-immune extrêmement rare causée par des auto-anticorps dirigés contre le collagène VII. Elle se manifeste par des bulles non inflammatoires dans les zones traumatisées, le plus souvent sur les mains et les pieds. Les bulles guérissent en formant des cicatrices et des grains de milium. Trente pour cent des patients atteints d'EBA sont également atteints d'une MII et d'une MC, plus souvent que d'une CU, et la majorité des patients présentent des antécédents de MII de longue durée.

La concomitance de l'EBA et d'une MII serait due au phénomène d'extension d'épitopes.¹ Le traitement de la MII sous-jacente permet généralement une amélioration des lésions cutanées associées.¹ Il n'existe actuellement aucun rapport sur l'effet du védolizumab sur l'EBA.

Manifestations associées

De nombreuses maladies inflammatoires intestinales sont associées aux MII. Une étude clinique menée récemment que la rosacée, le psoriasis et la dermatite atopique sont fortement corrélés aux MII, tandis que le vitiligo et la pelade le sont beaucoup moins ou pas du tout.³

Psoriasis

L'association entre le psoriasis et les MII est complexe. L'incidence du psoriasis, en particulier du

psoriasis en plaques, est plus élevée chez 11,2 % des patients atteints de MC et 5,7 % de ceux atteints de CU.¹ De plus, les patients atteints de psoriasis sont prédisposés aux MII. La gravité du psoriasis n'est pas corrélée à l'activité des MII. Certains traitements utilisés pour traiter les MII peuvent en outre déclencher un psoriasis médicamenteux. La concomitance de ces affections inflammatoires et leur chevauchement thérapeutique semble indiquer des voies génétiques et inflammatoires communes. En fait, il a été établi que ces affections partagent des caractéristiques génétiques.

Le psoriasis peut être déclenché ou exacerbé par plusieurs médicaments, notamment les inhibiteurs du TNFα. Le psoriasis médicamenteux survient chez 2 % des patients traités par des inhibiteurs du TNFα et semble se manifester le plus souvent chez les patients atteints d'une MC sous-jacente qui reçoivent un traitement par infliximab.^{1,21} Les aspects pris en

	Plus courant dans la MC que dans la CU	Plus courant chez les femmes (F) que chez les hommes (H)	Coïncide généralement avec la MII	Manifestations associées	Répond généralement au traitement de la maladie sous-jacente
Érythème noueux	MC > CU	F > H	Oui	Arthrite et uvéite	Oui
Pyoderma gangrenosum	CU > MC (similaire)	H > F	Pas nécessairement	Risque accru d'uvéite et d'arthrite	Non
Syndrome de Sweet	MC > CU	F > H	Pas nécessairement	Fièvre, arthralgies, autres MEI	Oui
Stomatite aphteuse	MC > CU	H > F Enfant > Adulte	Oui	HLA B27+	Parfois
EBA	MC > CU		-		Oui
PAN	MC > CU		Non		Non
PsO	MC > CU		Non		Non

Table 3 : Caractéristiques des principales manifestations extra-intestinales muco-cutanées réactives et associées aux maladies inflammatoires de l'intestin.
Abréviations : CU, colite ulcéreuse; HLA-B27, antigène leucocytaire humain B27; MC, maladie de Crohn; MEI, manifestations extra-intestinales; MII, maladie inflammatoire de l'intestin.

compte pour le psoriasis induit par le TNF α sont notamment une plus grande proportion de patients présentant une atteinte pustuleuse palmoplantaire, une atteinte pustuleuse généralisée, une atteinte rétro-auriculaire grave, une atteinte alopeciante grave du cuir chevelu, et plus d'une morphologie (au lieu d'un psoriasis en plaques typique).²¹ Heureusement, la plupart des patients se sont rétablis (47 %) ou leur état s'est amélioré (46 %) après l'arrêt du traitement par inhibiteur du TNF α . Cependant, près de 50 % des patients n'ont pas présenté d'amélioration après le passage à un autre inhibiteur du TNF α .²¹ Des rapports préliminaires suggèrent que le phénomène peut également survenir avec d'autres agents biologiques, tels que l'ustékinumab.²² Il existe également des cas de psoriasis induits par le védolizumab.^{23,24}

Le **lichen plan oral** peut être associé aux MII. Il se présente sous la forme de plaques blanches réticulées dans la bouche (muqueuse buccale, langue, gencive) susceptibles de s'ulcérer. De plus, des éruptions lichénoïdes orales ont été signalées lors de la prise des inhibiteurs du TNF α sulfasalazine et mésalazine. Le **lichen plan cutané**, qui se présente sous la forme de papules aplaties et de plaques violacées qui causent des démangeaisons, a également été signalé comme une affection secondaire aux inhibiteurs du TNF α .^{7,25,26} Il n'existe à ce jour aucun rapport publié de lichen plan cutané induit par le védolizumab.

L'**hidradénite suppurée (HS)** est une maladie inflammatoire chronique qui se manifeste par des comédons ouverts, des kystes, des nodules, des cicatrices et des trajets fistuleux. Elle survient principalement dans les plis cutanés. La prévalence de cette maladie est 9 fois plus élevée chez les patients atteints d'une MII. Chez les patients atteints d'HS, la MC est souvent circonscrite au gros intestin. Elle précède l'HS, qui est souvent localisée dans les zones périnéales ou périanales.²⁷ L'activité de l'HS ne reflète généralement pas l'activité luminale. Des cas d'HS induite par le védolizumab ont été rapportés.²⁸

Étonnamment, les syndromes rares **SAPHO** (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) et **PAPA** (arthrite purulente, PG, acné) peuvent être associés aux MII. SAPHO affecte le plus souvent les jeunes patients atteints de CU.¹

La **dermatose bulleuse à IgA linéaire (DBIgAL)** est une maladie bulleuse rare de la peau et des muqueuses qui touche les enfants et les adultes. Elle se caractérise par un prurit grave dont les vésicules et les bulles tendues sont disposées en rosette évoquant une « couronne de bijoux ». Elle a été signalée à la fois avec la MC et la CU. Une étude clinique a montré que la dermatose bulleuse à IgA linéaire associée à la CU disparaissait après une colectomie.²⁹ Cette maladie répond généralement bien aux stéroïdes systémiques

et à la dapsons, qui appartient à la famille des sulfones. Il n'existe à ce jour aucun rapport publié de DBIgAL induite par le védolizumab.

D'autres affections associées, telles que le vitiligo, l'hippocratisme des doigts et l'érythème palmaire, sont moins fréquentes et ont moins d'incidence sur l'état de santé général des patients. Les caractéristiques de diverses MEI réactives et associées aux MII sont décrites dans le **Tableau 3**.

Traitements et affections liées au traitement

Heureusement, les traitements des MII, des maladies à médiation immunitaire associées et des MEI dermatologiques se recoupent souvent, ce qui permet de traiter ces maladies avec le même médicament. Par exemple, ces traitements comprennent notamment les immunosuppresseurs systémiques (prednisone, méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, sulfasalazine) et les immunomodulateurs (inhibiteurs du TNF α , inhibiteur des interleukines 12 et 23 [IL12/23], inhibiteur de l'IL23, inhibiteurs de JAK). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'introduction précoce de traitements avancés, tels que les agents biologiques et les petites molécules, chez les patients atteints d'une MII peut prévenir les MEI, et quels traitements sont optimaux pour la prise en charge conjointe des MII et des MEI.

Beaucoup de ces thérapies entraînent également

Principales perles cliniques

Les MEI muco-cutanées sont courantes.

Les MEI muco-cutanées peuvent précéder le diagnostic d'une maladie GI.

Les MEI ne coïncident pas toutes avec l'activité de la maladie GI.

Il existe un nombre croissant de traitements pour les MII et de nombreuses MEI muco-cutanées.

Actuellement, l'incidence du védolizumab sur les MEI muco-cutanées n'est pas claire.

de nombreux effets indésirables cutanés possibles. Les inhibiteurs du TNF α sont couramment utilisés pour traiter les MII et de nombreuses affections immunitaires associées (psoriasis, rhumatisme psoriasique, spondylarthrites, HS). Ils sont également à l'origine de diverses éruptions cutanées, dont, mais sans s'y limiter, le lupus médicamenteux, la sarcoïdose, l'eczéma, la pelade, le pityriasis lichénoïde et varioliformis acuta (PLEVA) et la vascularite.²⁶ La sulfasalazine et

l'azathioprine ont toutes deux été tenues responsables d'éruptions mobilliformes et du syndrome de Sweet, ainsi que du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse potentiellement mortel³⁰, du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique.³¹⁻³³ L'azathioprine a également été tenue responsable du syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine, l'alopécie, le sarcome de Kaposi et le cancer de la peau non mélanome. La mésalamine serait la cause d'une photosensibilisation dans de rares cas, d'une alopécie et de prurit.³⁴

Le védolizumab, un anticorps monoclonal spécifique de l'intestin qui cible la $\alpha 4\beta 7$ -intégrine, a été approuvé par Santé Canada en 2016 pour le traitement de la MC et de la CU. Le mécanisme d'action passe par l'inhibition sélective de la liaison de la $\alpha 4\beta 7$ -intégrine leucocytaire à son principal ligand, la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse, une molécule d'adhésion spécifiquement exprimée sur les vaisseaux sanguins du tube digestif et qui est régulée à la hausse dans les veinules inflammées.¹⁸ Cette interaction inhibe l'adhésion et la migration des leucocytes dans l'intestin, s'opposant ainsi au trafic des lymphocytes observé dans les MII.³⁵ Le védolizumab a une efficacité prouvée dans la MC et la CU, ainsi qu'un profil d'effets indésirables favorable. Il s'agit actuellement du seul traitement des MII qui cible sélectivement le tube digestif, bien que d'autres thérapies soient en cours de développement. La possibilité que le védolizumab entraîne une augmentation des MEI est difficile à étudier. Par exemple, cette étude est perturbée par un nombre important de patients arrêtant les inhibiteurs du TNF α (qui sont connus pour traiter de nombreuses MEI) pour commencer le traitement par l'agent spécifique à l'intestin.³⁶ L'efficacité du védolizumab dans le traitement des MEI des MII devient lentement évidente; cependant, les données cliniques ont montré des résultats incohérents. En 2018, une étude comparative rétrospective a rapporté une incidence plus faible de MEI, notamment du EN et de la stomatite aphteuse, chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF α p/r au védolizumab.³⁷ Une étude systémique, visant à évaluer l'effet du traitement par le védolizumab sur les MII, a conclu qu'il n'y avait pas de données probantes robustes indiquant que le védolizumab traite efficacement les MEI cutanées des MII, bien qu'il puisse réduire la survenue de nouvelles MEI.³⁸ Une petite étude prospective a démontré la disparition complète de l'EN et des MEI arthritiques chez les patients atteints d'une MII.¹² L'efficacité du védolizumab sur les MEI peut être due à la meilleure maîtrise de la maladie intestinale, étant donné que l'activité de certaines MEI (y compris l'arthrite et l'EN) coïncide avec l'activité intestinale.¹¹ Un rapport de cas publié de psoriasis induit par le

védolizumab a démontré que la maladie disparaissait avec l'arrêt du médicament.²³ L'espoir réside dans le fait que de futures études cliniques et les données en conditions réelles permettront de mieux clarifier la relation entre le traitement des MII par un agent ciblant l'intestin, tel que le védolizumab, et les MEI.

Conclusion

Les MEI muco-cutanées sont courantes et il est important de les reconnaître, car elles sont non seulement responsables d'une morbidité importante chez les patients, mais elles peuvent aussi être la première manifestation d'une MII ou indiquer une activité continue de la maladie en l'absence de symptômes. Du fait de rapports publiés faisant état à la fois d'une amélioration et d'une induction des MEI muco-cutanées lors du traitement par le védolizumab, le verdict final relatif aux effets de ce traitement ciblant l'intestin sur les MIE n'a pas encore été rendu. Avec le développement de nouvelles thérapies ciblant l'intestin, il sera essentiel de mieux comprendre la relation entre cette classe de médicaments et les MEI. En outre, la publication et la présentation de cas sur le traitement par le védolizumab et les MEI contribueront à clarifier cette question. Un point principal à retenir est que la collaboration entre les dermatologues et les gastro-entérologues s'avère essentielle pour proposer des soins complets aux patients atteints d'une MII.

Références :

1. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2021;10(2). doi:10.3390/jcm10020364
2. Kurtzman DJ, Jones T, Lian F, Peng LS. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):804-813. doi:10.1016/j.jaad.2014.04.002
3. Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilevici A, Cosgarea I, Corina Șenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(1):31-37. doi:10.3892/etm.2019.8321
4. Roth N, Biedermann L, Fournier N, Butter M, Vavricka SR, Navarini AA, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210436. doi:10.1371/journal.pone.0210436
5. Barret M, de Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):563-570. doi:10.1016/j.crohns.2013.10.009
6. Costa Blasco M, McFeely O, Doyle C, Wolinska A, Andrawis M, Murphy L, et al. Metastatic Crohn disease improving with vedolizumab. *Br J Dermatol*. 2023;189(2):e35. doi:10.1093/bjd/ljad084
7. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-5667. doi:10.3748/wjg.v22.i25.5655
8. Taxonera C, Alba C, Colmenares M, Olivares D, Rey E. Recurrent granulomatous cheilitis associated

- with Crohn's disease successfully treated with ustekinumab: case report and literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820934327. doi:10.1177/1756284820934327
9. Aginbay A, Khamzina S, Zhanasbayeva M, Kaliaskarova K, Batyrbekov K, Kulkayeva G. Efficacy of infliximab for the treatment of oral manifestation of Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2022;16(3):629-636. doi:10.1159/000527473
 10. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, İbiş M, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(4):546-550. doi:10.1002/ibd.20807
 11. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease- epidemiology, genetics and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):307-317. doi:10.1080/17474124.2019.1574569
 12. Diaz LI, Keihanian T, Schwartz I, Kim SB, Calmet F, Quintero MA, Abreu MT. Vedolizumab-induced de novo extraintestinal manifestations. *Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Feb;16(2):75.
 13. Groudan K, Gupta K, Singhania R. Vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of pyoderma gangrenosum in a Crohn's disease patient. *Cureus*. 2021;13(1):e12582. doi:10.7759/cureus.12582
 14. Shibuya T, Haga K, Saeki M, Haraikawa M, Tsuchihashi H, Okahara K, et al. Pyoderma gangrenosum in an ulcerative colitis patient during treatment with vedolizumab responded favorably to adsorptive granulocyte and monocyte apheresis. *J Clin Apher*. 2020;35(5):488-492. doi:10.1002/jca.21821
 15. Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, Duvic M. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):301-318. doi:10.1007/s40257-022-00673-4
 16. Martínez Andrés B, Sastre Lozano V, Sánchez Melgarejo JF. Sweet syndrome after treatment with vedolizumab in a patient with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(8):530. doi:10.17235/reed.2018.5603/2018
 17. Belvis Jiménez M, Maldonado Pérez B, Argüelles-Arias F. Using vedolizumab to treat severe Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1134-1135. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy066
 18. Salgado-Peralvo AO, Montero-Alonso M, Kewalramani N, Pérez-Sayáns M, Mateos-Moreno MV, Garcillán-Izquierdo MR. Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(6):e588-e599. doi:10.4317/medoral.25528
 19. de Freitas LF, Feitosa MR, Féres O, Parra RS. Cutaneous vasculitis associated with vedolizumab in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(2):e15-e17. doi:10.1093/ibd/izaa255
 20. Abbenante D, Merli Y, Misciali C, Sacchelli L, Bardazzi F. Nodular vasculitis during treatment with vedolizumab in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol*. 2022;63(1):131-132. doi:10.1111/ajd.13754
 21. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):334-341. doi:10.1016/j.jaad.2016.08.012
 22. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):451-457. doi:10.1159/000500116
 23. Pereira Guedes T, Pedroto I, Lago P. Vedolizumab-associated psoriasis: until where does gut selectivity go? *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(7):580-581. doi:10.17235/reed.2020.6817/2019
 24. Sody E, Körber A. Psoriasis induced by vedolizumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):E9-e11. doi:10.1097/mib.0000000000001011
 25. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3). doi:10.3390/diagnostics9030077
 26. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfrikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):486-504. doi:10.1016/j.jaad.2008.10.060
 27. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S27-35. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.055
 28. Licata G, Gambardella A, De Rosa A, Calabrese G, Alfano R, Argenziano G. Hidradenitis suppurativa caused by vedolizumab. *Dermatitis*. 2021;32(1):e23-e24. doi:10.1097/der.0000000000000610
 29. Egan CA, Meadows KP, Zone JJ. Ulcerative colitis and immunobullous disease cured by colectomy. *Arch Dermatol*. 1999;135(2):214-215. doi:10.1001/archderm.135.2.214
 30. Chen DH, Zhou HR, Zhang YG, Shen GY, Xu C, Guan CL. Drug hypersensitivity syndrome induced by sulfasalazine: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e30060. doi:10.1097/md.00000000000030060
 31. McNally A, Ibbetson J, Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: a case series and review of the literature. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):53-57. doi:10.1111/ajd.12383
 32. Romdhane HB, Mokni S, Fathallah N, Slim R, Ghariani N, Sriha B, et al. Sulfasalazine-induced Sweet's syndrome. *Therapie*. 2016;71(3):345-347. doi:10.1016/j.therap.2015.11.006
 33. Apotex Inc. Product Monograph. Apo-Azathioprine. Toronto, Ontario: 2020. p.1-31. Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059993.PDF
 34. Aptalis Pharma Canada Inc. Product Monograph Salofalk. Mont-Saint-Hilaire, Quebec: 2014. p. 1-26. Disponible sur : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00028807.PDF
 35. Pouldar D, Elsensohn A, Ortenzio F, Shiu J, McLeod M, de Feraudy S. Nodular vasculitis in a patient with Crohn's disease on vedolizumab. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(3):e36-e37. doi:10.1097/dad.0000000000001003
 36. Hanzel J, Ma C, Castele NV, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2021;81(3):333-347. doi:10.1007/s40265-020-01460-3
 37. Dubinsky MC, Cross RK, Sandborn WJ, Long M, Song X, Shi N, et al. Extraintestinal manifestations in vedolizumab and anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1876-1882. doi:10.1093/ibd/izy065
 38. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, Mathieu N, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2019;13(12):1569-1577. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz095

Coordonnées :

Dr. Jennifer Lipson
Courriel : jen1lipson@gmail.com

Divulgateur de renseignements financiers :

Aucune déclaration