

Quand penser à des aphtes syndromiques ?

S. GEORGIN-LAVIALLE

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires adultes, Service de Médecine interne, Hôpital Tenon, PARIS.

Les aphtes sont des ulcérations muqueuses douloureuses, siégeant généralement dans la bouche, mais parfois dans la région génitale. L'aphtose est définie par des poussées récidivant au moins 4 fois par an. Elle peut être uni ou bipolaire, aiguë/récurrente ou chronique. L'aphtose est souvent idiopathique, parfois associée à des affections gastro-intestinales (maladie cœliaque, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn), des déficiences nutritionnelles (fer, folates...), des désordres immunitaires (infection par le virus de l'immunodéficience acquise, neutropénies) et des syndromes rares. Parmi ces syndromes figurent des maladies auto-inflammatoires.

Les maladies auto-inflammatoires sont des maladies dans lesquelles l'immunité innée est dérégulée. Certaines de ces maladies sont associées à des mutations de gènes de l'immunité innée: on parle alors de maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques; s'il n'y a pas de gène connu, on parle de MAI polygéniques. Les patients avec MAI présentent des poussées volontiers récurrentes de symptômes cutanés, digestifs, articulaires, le plus souvent avec de la fièvre et de l'inflammation sanguine. Il n'y a pas

de germe retrouvé ni d'auto-anticorps, d'où le nom "auto-inflammatoires" par opposition aux maladies auto-immunes. Ces maladies débutent le plus souvent très tôt dans l'enfance et sont caractérisées par des cas similaires familiaux et des épisodes récurrents stéréotypés chez un même patient. Des aphtoses syndromiques peuvent se rencontrer au cours des MAI suivantes:

1. Parmi les MAI polygéniques

>>> **La maladie de Behçet** est une vasculite inflammatoire, chronique, dont l'expression principale est une aphtose bipolaire récidivante [1]. C'est la plus fréquente des causes syndromiques d'aphtose et elle est bien connue des dermatologues.

>>> **Le syndrome MAGIC** est une entité rare qui associe des signes de polychondrite atrophiante (avec atteinte des oreilles au premier plan) à ceux d'une maladie de Behçet avec aphtes buccaux récidivants au premier plan [2]. Les patients peuvent également présenter des aphtes génitaux, une polyarthrite, d'autres chondrites, une conjonctivite, une pseudo-folliculite, des thromboses et des uvéites.

>>> **Le syndrome de Marshall** (ou PFAPA) est l'une des causes les plus fréquentes des fièvres récurrentes en pédiatrie; l'acronyme PFAPA signifie "Periodic fever, aphtous stomatitis pharyngitis, adenitis" [3]. Ce syndrome associe des poussées fébriles récurrentes périodiques, environ une fois par mois,

avec pharyngite, aphtes buccaux, adénopathies cervicales et parfois céphalées et douleurs abdominales pendant 3 à 7 jours. En théorie, les signes disparaissent à l'adolescence, mais des cas chez l'adulte ont été décrits.

2. Parmi les MAI monogéniques

>>> **Les cryopyrinopathies** (mutation *NLRP3*) sont un spectre de maladies rares associées à des mutations du gène *NLRP3* qui code l'inflammasome NLRP3. Les patients présentent depuis l'enfance des épisodes récurrents de fièvre avec urticaire au froid, arthromyalgies et, parfois, conjonctivite, surdité, céphalées, méningite aseptique et aphtes buccaux [4]. Cette maladie est de transmission autosomique dominante. La forme la moins grave est l'urticaire familiale au froid, la forme intermédiaire le syndrome de Muckle-Wells et la forme la plus grave le syndrome CINCA (syndrome chronique infantile, cutané, neurologique et articulaire). Les inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL1) ont une efficacité spectaculaire dans cette maladie.

>>> **Le déficit en mévalonate kinase** (mutation *MVK*) est une maladie de transmission autosomique récessive très rare qui entraîne des poussées de fièvre récurrentes durant 3 à 7 jours débutant très tôt dans la vie avec aphtes buccaux, éruption polymorphe, arthromyalgies, douleurs abdominales et diarrhée, céphalées, adénopathies cervicales douloureuses et réactions vaccinales exagérées [5].

>>> **La fièvre méditerranéenne familiale** (mutation *MEFV*) est la plus fréquente des MAI monogéniques (5 à 10 000 cas en France). Elle touche les populations originaires du pourtour méditerranéen. Sa transmission est autosomique récessive et il existe souvent d'autres cas dans la famille. Les patients présentent depuis leur enfance des épisodes de fièvres récurrentes avec des douleurs abdominales et thoraciques au premier plan, parfois des arthromyalgies, des pseudo-érysipèles

Quel(le)s sont les maladies/syndromes ci-dessous qui peuvent se révéler par des aphtes ?

A	La maladie de Behçet.
B	La fièvre méditerranéenne familiale.
C	Les cryopyrinopathies.
D	Le syndrome PFAPA.
E	Le syndrome MAGIC.
Toutes les réponses sont correctes => A, B, C, D, E.	

QUESTIONS FLASH

des chevilles [6, 7]. L'inflammation chronique peut se compliquer d'amylose inflammatoire. Les adultes présentent volontiers des aphtes en crise.

>>> **Le déficit en protéine A20** (mutation *TNFAIP3*) est une entité très rare, décrite chez des patients présentant des Behçet familiaux et associant aphtose buccale récidivante, baisse d'acuité visuelle par vasculite rétinienne, abcès cutanés axillaires et un test de pathergie positif [8].

>>> **Le déficit en *NLRP12*** (mutation *NLRP12*) est une entité rare avec une vingtaine de cas décrits à ce jour chez des patients de toutes origines. La maladie a une transmission autosomique dominante. Elle débute dans l'enfance et entraîne des poussées récurrentes de fièvre mensuelle durant 4 jours en moyenne avec des symptômes déclenchés par le froid (comme l'urticaire, les arthromyalgies, les douleurs abdominales et parfois céphalées), des aphtes buccaux, des adénopathies cervicales et une surdité [9].

Au total, ces causes rares d'aphtose doivent être recherchées à l'interrogatoire, surtout en cas de début précoce dans la vie et d'évolution par crises récidivantes stéréotypées (en durée et fréquence). Il faut toujours rechercher des antécédents similaires familiaux. Dans ces maladies auto-inflammatoires, il y a toujours un syndrome inflammatoire biologique en poussée. Le traitement des aphtes d'origine syndromique (génétique) repose sur la colchicine et les biothérapies anti-IL1 et anti-TNF α . Les mécanismes physiopathologiques découverts dans ces maladies génétiques rares nous permettront peut-être de mieux comprendre et soigner les autres causes d'aphtes récidivants.

Bibliographie

1. ALPSOY E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and

management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*, 2016;43:620-632.

2. KANEKO Y, NAKAI N, KIDA T *et al*. Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome: Case Report and Review of the Published Work. *Indian J Dermatol*, 2016; 61:347.
3. HOFER M, PILLET P, COCHARD MM *et al*. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:1125-1129.
4. KUEMMERLE-DESCHNER JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*, 2015;37:377-385.
5. GALEOTTI C, GEORGIN-LAVIALLE S, SARRABAY G *et al*. [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*, 19 sept 2016. pii: S0248-8663(16)30533-1. [Epub ahead of print]
6. GRATEAU G. [Familial Mediterranean fever and other hereditary recurrent inflammatory diseases]. *Press Med*, 1983, 2005;34:907.
7. PADEH S, BERKUN Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*, 2016;28: 523-529.
8. ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ DM *et al*. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
9. JÉRŪ I, DUQUESNOY P, FERNANDES-ALNEMRI T *et al*. Mutations in *NALP12* cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105:1614-1619.

Conduite à tenir devant un syndrome de Sweet

S. GEORGIN-LAVIALLE

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires adultes, Service de Médecine interne, Hôpital Tenon, PARIS.

Le syndrome de Sweet, ou dermatose neutrophilique aiguë fébrile, est une éruption cutanée rare, caractérisée par l'apparition brutale de plaques ou nodules sur la peau dans un contexte fébrile et accompagnée d'un syndrome inflammatoire biologique (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiliques, élévation de la CRP). Une biopsie cuta-

née est indispensable pour affirmer le diagnostic et montre un infiltrat neutrophilique dermique dense sans vascularite leucocytoclasique. Un bilan étiologique est nécessaire. Compte tenu de la fièvre, on élimine une infection, puis les causes connues comme les hémopathies, les cancers, certains médicaments et les rares causes génétiques. Enfin, il arrive parfois qu'aucune étiologie ne soit retrouvée : on parle alors de syndrome de Sweet idiopathique.

Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes. D'autres traitements non spécifiques sont parfois efficaces comme la dapsone. Lorsqu'une cause précise est trouvée, un traitement étiologique est nécessaire.

Il existe des causes génétiques rares de syndrome de Sweet qui font partie des maladies auto-inflammatoires. Les maladies auto-inflammatoires d'origine génétique sont des maladies impliquant des mutations de gènes de l'immunité innée. Les patients présentent des symptômes cutanés, digestifs, articulaires, le plus souvent avec de la fièvre et de l'inflammation sanguine évoluant par poussées. Il n'y a pas de germe retrouvé ni d'auto-anticorps, d'où le nom "auto-inflammatoire" par opposition aux maladies auto-immunes.

Ces maladies débutent le plus souvent très tôt dans l'enfance et sont caractérisées par des cas similaires familiaux et des épisodes récurrents stéréotypés chez un même patient. Des dermatoses neutrophiliques (DN) associées à des maladies auto-inflammatoires monogéniques (par mutation d'un gène) ont été décrites en association avec les mutations des gènes suivants :

>>> **Gène *LIPN2*** : il est responsable du syndrome de Majeed, de transmission autosomique récessive, qui associe des ostéomyélites chroniques récurrentes multifocales, une anémie congénitale avec dysérythropoïèse et des épisodes

de dermatose neutrophilique. Les anti-interleukine 1 (anti-IL1) de type anakinra sont efficaces dans cette entité.

>>> **Gène MEFV** (le même que celui qui est muté dans la fièvre méditerranéenne familiale) codant la protéine pyrine : des mutations dans l'exon 2 ont été retrouvées dans des familles européennes et méditerranéennes qui présentaient une DN récurrente avec arthromyalgies, arthrite aseptique, cardiomyopathie, sérite. Ce syndrome, de transmission autosomique dominante, a été nommé PAAND (pour *Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*) [1]. Les inhibiteurs de l'IL1 sont efficaces chez ces patients.

Des syndromes auto-inflammatoires monogéniques rares sont également associés à des infiltrats neutrophiliques bien qu'ils ne soient pas à proprement parler des syndromes de Sweet. Il semble intéressant de les décrire ici, car ces découvertes sont très récentes.

>>> **Gène PSTPIP1** : un spectre de maladies est associé à des mutations de ce gène et associe des arthrites aseptiques, du *Pyoderma gangrenosum* et de l'acné (syndrome PAPA) ; lorsqu'il y a de l'hidrosadénite suppurée, on parle de syndrome PASH ou PAPASH [2, 3]. Ainsi, des mutations de ce même gène à différents endroits induisent des signes cliniques différents. Les patients présentent des taux élevés de protéines sériques de la famille MRP8 et 14. Les biothérapies peuvent être efficaces comme les anti-IL1 et les anti-TNF α .

>>> **Gène NCSTN** (codant la nicastrine) : des patients avec une fièvre récurrente associée à de l'hidrosadénite suppurée dans une maladie autosomique dominante ont été décrits récemment [4].

>>> **Gène OTULIN** : deux équipes ont très récemment publié la découverte de mutations dans un gène intervenant dans l'ubiquitination des protéines et codant l'otuline. La transmission est autosomique récessive et les patients ont une maladie démarrant très tôt dans la vie (avant l'âge de 6 mois) avec fièvre, dermatose neutrophilique, diarrhée et arthromyalgies. Les anti-TNF α sont plus efficaces que les anti-IL1.

Au total, ces causes rares de syndrome de Sweet doivent être recherchées à l'interrogatoire, surtout en cas de début précoce dans la vie. Le traitement des Sweet d'origine syndromique (génétique) repose sur les biothérapies anti-IL1 et anti-TNF α . Les mécanismes physiopathologiques découverts dans ces maladies génétiques rares nous permettront peut-être de mieux comprendre et soigner les autres syndromes de Sweet.

Bibliographie

1. MASTERS SL, LAGOU V, JÉRU I *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*, 2016;8:332ra45.
2. HOLZINGER D, ROTH J. Alarming consequences - autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. *Curr Opin Rheumatol*, 2016; 28:550-559.

3. MARZANO AV, CECCHERINI I, GATTORNO M *et al.* Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine* (Baltimore), 2014;93:e187.
4. FARAJI ZONOZ M, SABBAGH-KERMANI F, FATTAHI Z *et al.* Whole Genome Linkage Analysis Followed by Whole Exome Sequencing Identifies Nicastrin (NCSTN) as a Causative Gene in a Multiplex Family with γ -Secretase Spectrum of Autoinflammatory Skin Phenotypes. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1283-1286.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

Quel bilan et quel suivi pour le purpura rhumatoïde en 2016 ?

M. PIRAM

Service de Rhumatologie pédiatrique, CHU de Bicêtre, APHP, LE KREMLIN-BICÊTRE. Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, CESP, Inserm, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Le purpura rhumatoïde (ou vascularite à IgA) est, dans les pays occidentaux, la vascularite systémique la plus fréquente de l'enfant, avec une incidence estimée entre 20 à 30/100 000 enfants de moins de 16 ans. Typiquement, il s'agit d'enfants entre 3 et 12 ans qui présentent un purpura infiltré déclive associé à une atteinte articulaire et/ou digestive, et/ou rénale. Une orchite peut parfois compléter le tableau chez le garçon. Chez l'enfant, lorsque la présentation est typique, le seul examen indispensable est la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie ou d'une protéinurie.

Chez l'adulte, la maladie est plus rare, avec une incidence estimée entre 0,8 à 1,8/100 000 adultes [1]. Dans cette dernière tranche d'âge ou en cas d'atypie chez l'enfant, des examens complémentaires sont nécessaires afin d'éliminer

Quelles sont les affirmations exactes parmi les suivantes concernant la prise en charge du syndrome de Sweet ?	
A	Une biopsie cutanée est indispensable pour affirmer le diagnostic.
B	Une fièvre élevée et un syndrome inflammatoire biologique sont volontiers associés.
C	Un bilan étiologique est nécessaire afin d'éliminer une néoplasie ou une infection.
D	Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes.
E	On trouve toujours la cause.
<i>Vrai : A, B, C, D, Faux : E.</i>	

QUESTIONS FLASH

A	Le diagnostic de purpura rhumatoïde nécessite la réalisation d'une biopsie cutanée chez l'enfant.
B	Le diagnostic de purpura rhumatoïde nécessite la réalisation d'une biopsie cutanée chez l'adulte.
C	L'absence de dépôt d'IgA à l'immunofluorescence élimine le diagnostic de purpura rhumatoïde.
D	Il existe une association entre purpura rhumatoïde et cancer chez l'adulte.
E	Un enfant ayant eu un purpura rhumatoïde considéré comme guéri peut présenter des complications rénales liées à la maladie à l'âge adulte.
<i>Réponses: B,D,E.</i>	

une autre cause de vascularite des petits vaisseaux. Une biopsie cutanée (histologie standard + immunofluorescence) réalisée sur une lésion récente et infiltrée montre une vascularite leucocyto-clasique avec des dépôts prédominants d'IgA. Les images histologiques variant selon le stade évolutif de la lésion prélevée, les dépôts d'IgA peuvent être absents sur une lésion plus ancienne, ce qui explique que l'absence de dépôt d'IgA à l'immunofluorescence n'élimine pas le diagnostic. Chez l'adulte (âge moyen 62 ans), la maladie a été associée à des cancers solides (RR 5,25; IC 95 % : 2,4-11,5), en particulier ceux du poumon, du tube digestif ou de la prostate [2].

Le suivi rénal doit être prolongé car l'atteinte rénale n'est présente au diagnostic que dans 20 % des cas. Il consiste en la réalisation, pendant au minimum 6 mois, de bandelettes urinaires initialement hebdomadaires, puis plus espacées à la recherche d'une hématurie ou d'une protéinurie. Les jeunes filles ayant eu une atteinte rénale, même minime, résolutive sont plus à risque d'avoir une protéinurie ou de l'hypertension artérielle pendant la grossesse en comparaison avec un groupe témoin [3], ce qui laisse à penser que les enfants ayant eu un purpura rhumatoïde devraient être surveillés plus longtemps.

Bibliographie

1. PIRAM M, MAHR A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*, 2013;25:171-178.

2. PODJASEK JO, WETTER DA, PITTELKOW MR *et al.* Henoch-Schonlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:388-392.
3. RONKAINEN J, NUUTINEN M, KOSKIMIES O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2002;360: 666-670.

Quels signes dermatologiques doivent faire évoquer une maladie auto-inflammatoire ?

M. PIRAM

Service de Rhumatologie pédiatrique, CHU de Bicêtre, APHP, LE KREMLIN-BICÊTRE. Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, CESP, Inserm, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont dues à des anomalies monogéniques ou multifactorielles de l'immunité innée responsables d'épisodes récurrents d'inflammation multisystémique sans facteur déclenchant apparent. Cliniquement, les MAI se manifestent par des accès inflammatoires intermittents responsables de fièvres récurrentes inexplicables associées à des atteintes d'organes touchant principalement la peau, l'appareil musculo-squelettique, les séreuses et les yeux. La reconnaissance de l'atteinte

cutanée, parfois très caractéristique, permet au dermatologue d'être un acteur majeur dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies.

Urticaire

Des lésions urticariennes chroniques d'apparition précoce (premiers jours de vie) associées à un syndrome inflammatoire doivent faire évoquer une **cryopyrinopathie** et faire rechercher des antécédents personnels ou familiaux d'urticaire, de conjonctivite, de surdité et d'atteinte articulaire. Ces lésions urticariennes se caractérisent par des lésions peu prurigineuses mais associées à une sensation de brûlure. Histologiquement, il n'y a pas d'œdème dermique significatif et il existe un infiltrat dermique composé essentiellement de polynucléaires neutrophiles. Des lésions urticariennes sont également associées au(x) :

- syndrome **PLAID** : urticaire au froid, auto-immunité, susceptibilité aux infections;
- mutations **NALP12** : fièvre récurrente, urticaire au froid, arthromyalgie, surdité;
- syndrome de **Schnitzler** : fièvre récurrente, lésions urticariennes, douleurs musculo-squelettiques, adénopathies, hépatosplénomégalie, gammopathie monoclonale);
- syndrome **TRAPS** : fièvre récurrente prolongée, douleurs abdominales, lésions cutanées migratrices, arthromyalgies, adénopathies, conjonctivite, douleurs thoraciques et scrotales, céphalées;
- Déficit partiel en mévalonate kinase : fièvre récurrente, adénopathies cervicales douloureuses, atteinte digestive, arthromyalgies, aphtes buccaux, éruption cutanée maculo-papuleuse parfois urticarienne.

Pseudo-érysipèle

Le pseudo-érysipèle est un érythème inflammatoire plus ou moins bien limité, localisé principalement sur le pied ou à

A	Des lésions urticariennes chez un nouveau-né doivent faire évoquer une maladie auto-inflammatoire.
B	Les lésions urticariennes associées aux maladies auto-inflammatoires sont similaires à une urticaire banale.
C	Le pseudo-érysipèle est un signe caractéristique de la fièvre méditerranéenne familiale.
D	Un aspect de psoriasis pustuleux généralisé chez un nourrisson doit faire évoquer une anomalie du récepteur antagoniste de l'interleukine 36.
E	La présence d'aphte buccal est nécessaire pour porter le diagnostic de syndrome PFAPA.
<i>Réponses: A.C.D.</i>	

la face antérieure de la jambe, qui disparaît spontanément en quelques jours. Histologiquement, on observe un discret œdème du derme superficiel ainsi qu'un infiltrat périvasculaire à prédominance neutrophilique. Il est caractéristique de la **fièvre méditerranéenne familiale (FMF)** responsable de fièvres récurrentes de courte durée (< 72 h) associées à une inflammation des séreuses dans certaines ethnies à risque.

Psoriasis pustuleux

Un aspect de psoriasis pustuleux chez un nouveau-né doit faire évoquer un déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (**DIRA**) ou de l'interleukine 36 (**DITRA**).

Dermatoses neutrophiliques

Des dermatoses neutrophiliques sont associées aux syndromes de **Majeed** (ostéomyélite chronique multifocale récurrente, syndrome de Sweet, anémie dysérythroïetique congénitale), **CANDLE** (dermatose neutrophilique atypique chronique avec lipodystrophie et température élevée), **PAPA** (arthrite à pyogène, *Pyoderma gangrenosum*, acné) et ses déclinaisons avec une hidrosadénite suppurée (**PASH, PAPASH**).

Aphtes

Le syndrome **PFAPA** associe une fièvre périodique et une anomalie de l'acro-

nyme (adénopathie cervicale ou pharyngite, ou aphtes). De nombreuses maladies auto-inflammatoires peuvent s'associer avec des aphtes comme, par exemple, le **MKD** (déficit en mévalonate kinase), **NALP12**, la maladie de **Behçet** et les **maladies auto-inflammatoires du tube digestif à début précoce**.

Des atteintes dermatologiques à type de lésions vésiculo-bulleuses (**FMF, APLAID**) ou granulomateuses (syndrome de Blau) ou des lésions de vascularite (**SAVI, DADA2**) ont également été décrites.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

Contraception et lupus

N. COSTEDOAT-CHALUMEAU

Centre de référence Maladies auto-immunes et Maladies systémiques rares, Service de Médecine interne, Hôpital Cochin, PARIS.

La question de la contraception doit être systématiquement abordée avec les patientes lupiques en âge de procréer compte tenu de l'influence des hormones sur l'activité de leur maladie. La contraception est par ailleurs indispensable lorsque le lupus est actif et qu'un traitement tératogène de type méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide, acide

mycophénolique est administré. Les principaux moyens de contraception sont l'utilisation de contraceptions hormonales, de dispositifs intra-utérins ou de contraception type barrière mécanique (préservatif, diaphragme...).

Les micropilules progestatives sont largement utilisées, en schéma continu. Elles doivent être prescrites à des patientes adhérentes et disciplinées car elles ne sont pas efficaces en cas d'oubli, même bref. Les effets secondaires sont des irrégularités menstruelles et un *spotting*, voire une aménorrhée.

L'acétate de chlormadinone ou l'acétate de cyprotérone sont aussi fréquemment utilisés malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Les effets secondaires sont du même type. Une aménorrhée est fréquente après quelques cycles d'utilisation.

Les implants progestatifs sous-cutanés permettent la diffusion d'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel) en continu. Les effets secondaires incluent une aménorrhée ou, au contraire, des saignements prolongés, une prise de poids, l'apparition d'une acné et des céphalées. Ils doivent être remplacés tous les 3 ans.

L'utilisation des dispositifs intra-utérins est de plus en plus répandue au cours du lupus et non contre-indiquée même en cas de corticothérapie ou de traitement immunosuppresseur. Les dispositifs intra-utérins bioactifs (délivrant de petites doses de lévonorgestrel) peuvent tout à fait être utilisés. La tolérance utérine est identique à celle des contraceptions microprogestatives par voie orale ou par implant.

Une méta-analyse ne retrouve pas d'augmentation du risque de poussée lupique sous estroprogestatifs et deux études randomisées, publiées en 2005 dans le *New England Journal of Medicine*, ont montré que les estrogènes ne majoraient pas le risque de poussée. Attention cependant, la possibilité de prescrire ce

QUESTIONS FLASH

type de contraception ne concerne que les patientes dont le lupus est calme, qui n'ont jamais eu de thrombose et n'ont pas de biologie antiphospholipides significative. En France, du fait des nombreuses alternatives, cela doit rester une contraception de deuxième ligne.

Enfin, la "pilule du lendemain", à base de progestatifs, n'est pas contre-indiquée.

Pour en savoir plus

GUETTROT-IMBERT G, MOREL N, LE GUERN V *et al.* Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:590-600.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quand le dermatologue doit-il évoquer un déficit immunitaire primitif ?

D. NOUAR

Unité transversale d'Allergologie et d'Immunologie clinique, Hôpital Bretonneau, CHRU, TOURS.

Les déficits immunitaires primaires (DIP) (héréditaires) sont des maladies génétiques rares dont la fréquence est estimée à 1 naissance sur 5 000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 200 déficits immunitaires héréditaires décrits avec, pour la majorité d'entre eux, un gène identifié. L'infection, l'auto-immunité, le cancer ou l'allergie sont les principales complications des DIP. Ces déficits immunitaires correspondent à une anomalie quantitative ou qualitative d'un composant de l'immunité innée (phagocytose,

complément) ou acquise (immunité cellulaire ou humorale). On distingue les déficits humoraux – 70 % des déficits immunitaires dominés par des infections muqueuses (sphères ORL, pulmonaire ou digestive) –, les déficits immunitaires combinés sévères sans (pronostic vital engagé rapidement) ou avec lymphocyte T, les déficits de la phagocytose, les déficits du complément.

Les principales manifestations cliniques cutanées des DIP sont les infections cutanées (impétigo, folliculites, abcès, cellulites, panaris, fistules), les granulomes aseptiques, les érythrodermies et les lésions eczématiformes ou de vascularite.

Ces **infections cutanées** bactériennes, virales ou fongiques ont un caractère "inhabituel" de par leur localisation (par exemple, marge anale ++), des récurrences fréquentes, la présence de germes "inhabituels" (opportunistes ++) et doivent faire rechercher en priorité :

- un déficit humoral en IgG ++ ou en sous-classe d'IgG ;
- un défaut cellulaire (polynucléaires neutrophiles [PNN], lymphocytes) ;
- une anomalie de la phagocytose quantitative (agranulocytose) et qualitative (granulomatose chronique septique, déficit en molécules d'adhérence...) ;
- une anomalie du complément.

La présence d'un **granulome non infectieux** peut révéler :

- une granulomatose chronique septique ;
- une ataxie téléangiectasie (ataxie + infection + téléangiectasie + hémopathie).

Les **érythrodermies** sont dues à un DIP dans 30 % des cas et doivent faire rechercher :

- un déficit de l'immunité cellulaire (SCID) ;
- un syndrome d'Omenn (alopécie + infection + HSM + adénopathie) ;
- un syndrome de DiGeorge (dysmorphie

faciale + hypocalcémie + cardiopathie) ;
– un syndrome de Wiskott-Aldrich (eczéma + infection + hématome + lymphome).

Les **lésions eczématiformes** sont souvent difficiles à différencier d'une dermatite atopique, sauf dans le cas d'un Wiskott-Aldrich, qui associe en plus des pétéchies à une thrombopénie, et dans la maladie de Buckley, où les plaques touchent surtout la face, le thorax, les fesses et les membres.

Les examens complémentaires doivent comporter en première intention :

- NFS ;
- plaquettes ;
- dosage pondéral des immunoglobulines (l'électrophorèse des protéines sériques n'est pas adaptée si l'on recherche un déficit en Ig).

Et, selon le contexte :

- étude du complément (CH50, C3 et complexe de la voie terminale) ;
- étude des sous-populations lymphocytaires (immunophénotypage lymphocytaire) ;
- étude des sous-classes d'immunoglobulines (à partir de l'âge de 2 ans et si le taux d'IgG est normal) ;
- réponses vaccinales (anticorps anti-tétanos, hémophilus, pneumocoque) ;
- taux d'IgE.

Les examens fonctionnels (étude du métabolisme oxydatif des polynucléaires neutrophiles, tests de prolifération/activation des lymphocytes T ou B, étude de l'axe IL12/INF γ ...) sont du ressort spécialisé de l'immunologiste référent.

Conclusion

Le plus dur est d'y penser ! Devant des infections cutanées inhabituelles, un granulome récidivant ou un eczéma atypique, il faudra systématiquement rechercher des antécédents ou signes d'infections extracutanées (pneumopathie, otite moyenne ou aiguë, sinusite,

diarrhée chronique...), des épisodes de fièvre récurrente, étudier la courbe de croissance staturo-pondérale, rechercher une dysmorphie évocatrice d'un syndrome spécifique, puis orienter les explorations complémentaires, selon le contexte clinique, avec l'immunologiste afin d'éliminer un DIP.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quand faut-il penser à une urticaire systémique ?

M. JACHET

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le plus souvent bénigne et d'évolution favorable, l'urticaire peut parfois révéler une vascularite ou une maladie systémique.

>>> **La vascularite urticarienne (VU)** est une entité anatomoclinique définie par une atteinte inflammatoire des capillaires du derme associée à une éruption cutanée urticarienne atypique. La nomenclature de Chapel Hill, révisée en 2012, individualise la VU hypocomplémentémique (VUH) sous le terme de vascularite avec anticorps anti-C1q.

Une étude récente nationale a décrit 57 patients atteints de VUH (74 % de femmes, âge médian au diagnostic 45 ans) [1]. Il y avait 75 % de formes isolées et 25 % de formes associées à d'autres maladies, principalement le lupus érythémateux systémique. Les lésions urticariennes étaient souvent prurigineuses plus que douloureuses, et pouvaient être associées à des angiœdèmes (51 %), du purpura (35 %) et un

livedo (14 %). Les manifestations extracutanées incluaient les signes généraux (56 %), l'atteinte articulaire (82 %), oculaire (56 %), pulmonaire (19 %), digestive (18 %) et rénale (14 %). Les patients avaient un taux de C1q bas et les anticorps anti-C1q étaient présents chez 55 % d'entre eux. En première ligne thérapeutique, l'hydroxychloroquine et la colchicine semblaient avoir une efficacité similaire aux corticoïdes, alors que la corticothérapie – seule ou associée à des immunosuppresseurs – était utilisée dans les formes sévères ou réfractaires. Le rituximab semble avoir une meilleure efficacité, mais sa place reste à préciser dans l'arsenal thérapeutique.

>>> **La maladie de Still de l'adulte** est une maladie rare, classée parmi les maladies auto-inflammatoires polygéniques. La physiopathologie intriquée des facteurs génétiques, environnementaux et une réaction inflammatoire impliquant principalement l'immunité innée (rôle des macrophages sécrétant IL1, IL18 et IFN γ , et des polynucléaires neutrophiles [PNN]), mais aussi l'immunité adaptative (lymphocytes T ayant une polarisation Th1 et Th17) [2]. On distingue deux phénotypes :

– la forme systémique, souvent bruyante, exposant aux complications sévères (syndrome d'activation lymphohistocytaire), pour laquelle le blocage de la voie de l'interleukine 1 par l'anakinra semble efficace ;
– la forme articulaire chronique, plus indolente, dans laquelle le blocage de la voie de l'interleukine 6 semble plus efficace [3].

>>> **Le syndrome de Schnitzler** est caractérisé par l'association d'une éruption urticarienne chronique et d'un composant monoclonal IgM à d'autres manifestations systémiques. Les critères diagnostiques actuels sont les critères de Strasbourg, qui autorisent la présence d'un composant monoclonal de type IgG et introduisent la notion d'infiltrat dermique neutrophilique sur la biop-

sie cutanée. Ils distinguent les cas de Schnitzler définis et probables [4].

Au total, devant une urticaire, des manifestations atypiques cutanées ou extracutanées doivent faire réaliser une biopsie cutanée. Sur le plan histologique, la présence d'une vascularite ou d'un infiltrat neutrophilique doit faire rechercher une maladie systémique associée.

Bibliographie

1. JACHET M, FLAGEUL B, DEROUX A *et al.* The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:527-534.
2. GIRARD C, RECH J, BROWN M *et al.* Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatol (Oxford)*, 2016. pii: kew300. [Epub ahead of print]
3. SONG ST, KIM JJ, LEE S *et al.* Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective study of 22 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2016. [Epub ahead of print]
4. SIMON A, ASLI B, BRAUN-FALCO M *et al.* Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*, 2013;68: 562-568.

Les syndromes sclérodermiques : ne pas se tromper !

M. JACHET

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

En dehors des morphées et de la sclérodermie systémique, les syndromes sclérodermiques (SS) sont nombreux. La liste, non exhaustive, comprend :
– les SS associés à une gammopathie monoclonale (scléromyxœdème, sclérocœdème de Buschke, POEMS, amylose AL), à une néoplasie (syndrome fasciite palmaire-arthrite, syndromes carcinoïdes,

QUESTIONS FLASH

métastases), à une anomalie métabolique (cheiroarthropathie diabétique, porphyrie cutanée tardive);

– les SS secondaires à l'exposition à des agents exogènes (médicaments, composants chimiques, solvants, silice, radiothérapie, fibrose systémique néphrogénique après injection de gadolinium);
– mais aussi : la GVH cutanée chronique sclérodermiforme, le rhumatisme fibroblastique, le syndrome hyperIgG4, diverses génodermatoses.

Un groupe d'experts européens vient d'établir des recommandations sur différentes maladies sclérosantes de la peau, à paraître prochainement. Ainsi, une classification actualisée des morphées distingue les formes localisées, généralisées, linéaires, profondes, mixtes et la fasciite de Shulman. Le traitement des morphées sévères repose sur la corticothérapie générale, le méthotrexate ou l'association des deux.

Les nouveaux critères de classification de la sclérodermie systémique mettent les signes dermatologiques à l'honneur : sclérodactylie, télangiectasies et ulcérations ou cicatrices pulpaire [1]. Les anticorps anti-Scl-70 sont associés aux formes cutanées diffuses, les anti-centromères aux formes cutanées limitées et les anticorps anti-ARN polymérase III sont corrélés à la crise rénale, à une atteinte cutanée plus sévère, et constituent un marqueur indépendant d'association aux cancers [2, 3].

Le POEMS est un syndrome paranéoplasique rare dû à une prolifération plasmocytaire monoclonale. Les nouveaux critères diagnostiques incluent obligatoirement la neuropathie périphérique et la prolifération plasmocytaire monoclonale, et au moins un critère majeur (parmi VEGF élevé, maladie de Castleman et lésions osseuses condensantes) et un critère mineur (parmi organomégalie, œdèmes, endocrinopathie, atteinte cutanée, œdème papillaire et thrombocytose/polyglobulie) [4].

Le rhumatisme fibroblastique est caractérisé par une polyarthrite érosive, une sclérodactylie, des nodules cutanés, un syndrome de Raynaud et une fasciite palmaire. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération fibroblastique, avec une différenciation myofibroblastique (α -SMA) en immunohistochimie.

Le scléromyxœdème se caractérise par une accumulation de mucine dans le derme et une atteinte systémique, dans le cadre d'une gammopathie monoclonale. Les immunoglobulines polyvalentes représentent le traitement de première intention (2 g/kg/mois pendant 6 mois) avec une efficacité sur les signes cutanés et extra-cutanés et un excellent profil de tolérance.

Au total, un interrogatoire minutieux, un examen clinique précis et quelques examens complémentaires ciblés (capillaroscopie, auto-anticorps) permettent de s'orienter devant une atteinte cutanée sclérodermiforme.

Bibliographie

1. VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1747-1755.
2. TERRAS S, HARTENSTEIN H, HÖXTERMANN S *et al.* RNA polymerase III autoantibodies may indicate renal and more severe skin involvement in systemic sclerosis. *Int J Dermatol*, 2016;55:882-885.
3. SHAH AA, HUMMERS LK, CASCIOLA-ROSEN L *et al.* Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:1053-1061.
4. DISPENZIERI A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2015;90:951-962.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

L'urticaire chronique en 10 questions

A. DU-THANH

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Éloi, MONTPELLIER.

1. L'urticaire chronique est-elle fréquente ?

L'urticaire chronique (UC) touche jusqu'à 1,8 % de la population générale, dont une majorité de femmes (2/3) sans qu'un rôle des hormones sexuelles ait pu être mis clairement en évidence. La proportion de patients qui ne consultent pas est sans doute importante, faute de prise en charge réputée efficace jusqu'à présent. De nombreux efforts de communication sur la maladie ont été récemment mis en œuvre, parfois avec le soutien de l'industrie pharmaceutique : création d'une association de patients en 2015, Journée Mondiale de l'Urticaire (JMU) le 1^{er} octobre depuis 2014.

L'UC ne doit pas être confondue avec l'urticaire aiguë, qui peut toucher 1 français sur 5 au moins une fois au cours de sa vie et qui est liée à une histamino-libération non spécifique le plus souvent. Enfin, l'urticaire chronique intermittente (autrefois urticaire aiguë récidivante !) est la seule à nécessiter un bilan allergologique à la recherche d'une exposition ponctuelle à des facteurs déclenchants.

2. Quelle est la durée moyenne d'une urticaire chronique ?

Environ 3 à 5 ans, mais une proportion non négligeable de patients peuvent être atteints pendant plus de 10, voire 20 ans. Les facteurs de risque d'urticaire chronique prolongée sont :

– la sévérité évaluée par des scores cliniques d'activité (il n'existe pas de marqueurs biologiques validés de sévérité ou pronostiques);

- le caractère inductible (urticaire dite physique) isolé ou associé à une forme spontanée;
- la présence exclusive ou associée d'angioédèmes.

3. Comment et pourquoi distinguer urticaire chronique spontanée et inductible ?

Stricto sensu, l'urticaire chronique inductible doit obligatoirement et systématiquement être déclenchée par l'exposition à un même facteur (physique le plus souvent : froid, effort, contact avec l'eau, exposition solaire, etc.) tandis que l'urticaire chronique spontanée (UCS) se manifeste très fréquemment par des crises présentes dès le matin au réveil.

Outre le caractère pronostique de la présence d'une urticaire inductible (*cf. question 2*), les conseils d'éviction du facteur déclenchant seront essentiels pour la prise en charge et le bilan "étiologique" peut être spécifique à certaines urticaires chroniques inductibles (urticaire au froid, par exemple). Cependant, de nombreuses urticaires chroniques spontanées se voient aggravées par des facteurs physiques (friction, chaleur, effort en particulier), sans caractère systématique, tandis que certains patients souffrent d'une UC spontanée et d'une UC inductible, par exemple un dermographisme.

4. Quel bilan paraclinique réaliser dans l'urticaire chronique ?

Selon les recommandations internationales de 2013 [1], le bilan minimum en l'absence de point d'appel clinique ne comporte que NFS et CRP. De nombreux auteurs continuent de rechercher des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et anti-TG). De plus, dans les urticaires inductibles, les tests "physiques" doivent être réalisés en consultation spécialisée, selon des protocoles validés [2]. L'urticaire au froid fait l'objet

d'un bilan spécifique. Devant des angioédèmes isolés, un dosage du C1 inhibiteur est nécessaire pour déterminer un éventuel déficit acquis ou héréditaire (angioédème bradykininergique).

5. Quels sont les principaux diagnostics différentiels de l'urticaire chronique ?

La présence de signes extracutanés doit faire rechercher une vascularite urticaire à la biopsie cutanée avec immunofluorescence directe (IFD) : fièvre, arthralgies, douleurs abdominales, syndrome inflammatoire biologique. À noter que 10 à 16 % des patients avec une authentique UC ont des manifestations à type d'épigastalgies et d'arthralgies. Les urticaires au froid atypiques doivent faire évoquer une cryopyrinopathie héréditaire.

La présentation sous forme d'angioédèmes isolés récurrents doit faire rechercher une origine bradykininergique : antécédents familiaux, violentes douleurs abdominales associées, prise d'IEC/sartans/gliptines/inhibiteurs de mTOR, hémopathies/maladie auto-immune.

6. Comment évaluer la sévérité de l'urticaire chronique en l'absence de lésions le jour de la consultation ?

Des scores d'activité et de contrôle de la maladie spécifiques sont disponibles sur le site internet de la Société Française de Dermatologie (SFD), à remplir par le patient, ainsi que le DLQI. Ils sont particulièrement utiles si l'on envisage d'utiliser un traitement de deuxième ligne.

7. Quels antihistaminiques prescrire et à quelle posologie ?

Uniquement des antihistaminiques de 2^e génération, dont on augmente la posologie si besoin jusqu'à 4 cp de la même DCI par jour (mieux que plusieurs DCI

différentes associées) ; il convient de modifier au moins une fois la DCI en cas d'échec avant d'envisager une 2^e ligne. Cette dernière n'est nécessaire que dans 10 à 20 % des cas, pourvu que l'on adopte une posture rassurante et que l'on prodigue les bons conseils (*cf. question 10*). L'augmentation de posologie des antihistaminiques de 2^e génération est uniquement un consensus d'experts, mais elle fait actuellement l'objet d'un PHRC (LEVURE-PLUS : 1 lévécétirizine versus 4/j).

8. La corticothérapie orale a-t-elle une indication dans l'urticaire chronique ?

Non, elle serait responsable d'une résistance aux antihistaminiques et d'une corticodépendance, mais elle est proposée ponctuellement dans les recommandations 2013, surtout à l'attention des pays dans lesquels les traitements de 2^e ligne ne sont pas disponibles.

9. Quelles "astuces" utiliser en consultation pour améliorer la prise en charge de cette maladie chronique ?

On pourra s'aider de la fiche d'information de la SFD qui mentionne le mastocyte "fragile" et l'absence de cause allergique, du site grand public de la SFD, du site de l'association de patients atteints d'UCS et du site de la JMU.

10. Comment choisir le traitement de 2^e ligne : montélukast, ciclosporine, méthotrexate, omalizumab ?

L'introduction d'un traitement de 2^e ligne doit être clairement justifiée par l'absence d'amélioration des scores d'activité et de contrôle de la maladie après un intervalle de temps raisonnable à 4 cp d'antihistaminiques par jour bien tolérés (en pratique 1 mois).

Le montélukast peut être associé aux antihistaminiques à posologie augmentée, le

QUESTIONS FLASH

soir au coucher (risque de somnolence), et serait particulièrement utile chez le patient atopique, mais il n'y a pas d'étude de bon niveau évaluant son efficacité.

L'évaluation du méthotrexate fait actuellement l'objet d'un PHRC (MUCIS) mais n'a pas d'indication dans les recommandations 2013, au contraire de la ciclosporine qui est pourtant rarement employée en pratique. D'autres molécules ont été utilisées sans aucun niveau de preuve : hydroxychloroquine, dapsone, salazopyrine, colchicine, etc.

L'omalizumab est indiqué et remboursé à 300 mg/4 semaines en sous-cutané dans l'UC spontanée uniquement, après des études pivot (ASTERIA, GLACIAL) menées sur plusieurs centaines de patients. Il est à PIH (prescription initiale hospitalière), en association exclusivement avec des antihistaminiques, sans mention de leur posologie. Sa prescription fait l'objet d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dans certains centres en raison de son coût.

Bibliographie

- ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014;69:868-887.
- MAGERL M, ALTRICHTER S, BORZOVA E *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 2016;71:780-802.

L'auteure a déclaré avoir bénéficié d'une prise en charge pour des frais de congrès par Novartis et avoir une activité ponctuelle de consultante pour Novartis.

Quels sont les examens complémentaires de débrouillage et leur pertinence en cas de suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe ?

C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Devant une suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe, la clinique est primordiale, les différents auto-anticorps venant uniquement conforter le diagnostic clinique ou orienter le pronostic.

Anticorps anti-noyaux

La technique de référence encore couramment pratiquée est une technique d'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat des cellules tumorales de carcinome laryngé dites cellules HEp-2 ou, plus rarement, des coupes de foie de rat. L'aspect de la fluorescence est un élément d'orientation suggestif de la spécificité des anticorps détectés, en sachant qu'il existe une grande variabilité selon la technique et la lecture. Théoriquement, le seuil de positivité est déterminé par chaque laboratoire. En pratique, seuls les taux > 1/160 sont pris en considération. Ils ont une valeur diagnostique faible, pouvant être observés chez 6 % des sujets normaux, 8,2 % des femmes, 3,7 % des hommes, 35 % des apparentés du 1^{er} degré d'un sujet atteint de lupus systémique et 20 % des sujets de plus de 60 ans.

Les anticorps anti-DFS70 sont les plus fréquents des anticorps anti-noyaux observés chez les sujets sains sans aucune signification pathologique. En

présence d'anticorps anti-noyaux, il faut rechercher dans un premier temps un médicament inducteur (**tableau I**); les anticorps sont alors à un taux variable, disparaissant à l'arrêt du traitement. Les anticorps anti-histones ne sont plus recherchés car non spécifiques; ils ne sont plus considérés comme des marqueurs de lupus induit. Certaines infections, notamment virales, peuvent également induire transitoirement des

- Antiarythmiques : quinidine, (procaïnamide)
- Antibiotiques : minocycline, isoniazide
- Anticonvulsifs : carbamazépine, phénytoïnes
- Antihypertenseurs : β -bloquants, (hydralazine), captopril, α -méthyl dopa
- Anti-inflammatoires : sulfasalazine, (D-pénicillamine)
- Antipsychotiques : chlorpromazine
- Antithyroïdiens : PTU
- Biothérapies : anti-TNF α , IL2, IFN α , β et γ
- Hypocholestérolémiants : fénofibrate, statines

TABLEAU I : Principaux médicaments inducteurs d'anticorps anti-noyaux.

Maladies	% de positivité
Lupus systémique	99 %
Lupus induit	95-100 %
Lupus subaigu	60-80 %
Lupus chronique	4-63 %
Connectivite mixte	95-100 %
Sclérodémie	95 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	75 %
Polyarthrite rhumatoïde	50-75 %
Dermatomyosite	50 %
Thyroïdite de Hashimoto	15 %

TABLEAU II : Principales maladies associées à la présence d'anticorps anti-noyaux.

anticorps anti-noyaux. Les anticorps anti-noyaux sont observés dans de nombreuses maladies auto-immunes (**tableau II**). Chez un sujet normal ayant des anticorps anti-noyaux, le facteur de risque d'avoir une connectivité dans les 15 ans est multiplié par 14,19 (IC 95 % : 3,07-65,68) par rapport à un autre sujet sain sans ces anticorps [1].

Détermination de la cible des anticorps anti-noyaux

Les auto-anticorps détectés au cours des maladies systémiques sont principalement dirigés contre des complexes supramoléculaires de la cellule au niveau du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires. Il est classique de séparer les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires insolubles, essentiellement anticorps anti-ADN, des anticorps dirigés contre des antigènes solubles (dans des tampons salins) qui sont de localisation nucléaire ou parfois cytoplasmique.

Les anticorps anti-ADNn comportent des anticorps de forte affinité, essentiellement d'isotype IgG, hautement spécifiques du lupus systémique, et des anticorps de faible affinité, beaucoup moins spécifiques, réagissant également avec l'ADN monobrin. Ils sont dépistés à l'aide de trois techniques différentes.

>>> Le test de Farr détecte des complexes antigènes-anticorps formés avec de l'ADN marqué par un radio-isotope ajouté au sérum. Il s'agit d'une technique coûteuse, très spécifique de la maladie lupique, qui n'est pratiquement plus réalisée en ville.

>>> L'immunofluorescence indirecte sur *Chrithidia luciliae* utilise comme substrat antigénique l'ADNn situé dans le kinétoplaste d'un trypanosome, non pathogène pour l'homme. Cette technique nécessite une lecture au microscope et une certaine expertise. Bien

qu'il s'agisse d'un test relativement spécifique, il manque de sensibilité et reste plus coûteux que l'ELISA.

>>> Les tests ELISA sont les plus sensibles, longtemps considérés comme peu spécifiques car ils détectaient les anticorps anti-ADNn de faible spécificité. En fait, les techniques se sont actuellement améliorées avec la détection spécifique d'IgG anti-ADNn de forte affinité, plus spécifiques du lupus systémique. C'est la technique de routine la plus souvent pratiquée. La présence d'anticorps anti-ADNn ne peut pas être observée en l'absence d'anticorps anti-noyaux.

Les anticorps contre les antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) sont dirigés contre une grande variété de cibles antigéniques, identifiables par des tests de sensibilité et de spécificité inégales, détectés par des techniques immunoenzymatiques en microplaques (ELISA) ou sur bandelettes (immuno-dots). Toutes les technologies et réactifs antigéniques (antigène natif ou recombinant, épitopes conformationnels) ont leurs propres caractéristiques, avec un seuil de positivité différent selon les fabricants et les laboratoires. Aussi est-il préférable, en cas de recherche itérative, de toujours la faire dans le même laboratoire pour pouvoir comparer les résultats. Ces techniques détectent

le plus souvent 8 anticorps différents orientant vers diverses maladies auto-immunes (**tableau III**).

Quel bilan en fonction de la clinique ?

>>> **Devant un lupus cutané**, il est souhaitable de demander les examens suivants, d'intérêt diagnostique faible mais indispensables pour situer le malade dans le spectre des maladies lupiques : anticorps anti-noyaux, anti-ADNn, anti-ENA, anti-SSA-SSB par ELISA (parfois présents en l'absence d'anticorps anti-noyaux), anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardioline, anti-β2 glycoprotéine 1, recherche d'un anticoagulant lupique), C3, C4, CH50, numération formule sanguine (NFS), créatininémie, sédiment urinaire, protéinurie/créatininurie, examen cyto bactériologique urinaire. La radiographie thoracique et l'électrocardiogramme ne seront prescrits qu'en cas de suspicion de lupus systémique.

>>> **Devant un syndrome de Raynaud ou une suspicion de sclérodémie systémique**, il faut faire une capillaroscopie et rechercher essentiellement les anticorps anti-noyaux et anti-ENA. Les autres anticorps anti-ARN polymérase III et anti-fibrillarine ne sont recherchés que secondairement.

Sm	Lupus systémique (LS)
Ro (SSA)	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus néonatal, LS, syndrome de Gougerot-Sjögren
La (SSB)	Syndrome de Gougerot-Sjögren
RNP	Connectivité mixte (syndrome de Sharp)
Centromère	Sclérodémie systémique cutanée localisée
Scl 70	Sclérodémie systémique cutanée diffuse
PM1	Polymyosites, connectivité mixte
JO-1	Polymyosites, syndrome des antisynthétases

TABLEAU III : Principaux anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) avec les maladies où ils sont essentiellement observés.

QUESTIONS FLASH

>>> **Devant une dermatomyosite**, outre les anticorps anti-noyaux qui ne sont présents que dans 50 % des cas, il faut faire un dot-myosite mettant en évidence les anticorps spécifiques des myosites (Mi-2, TIF1γ, MDA5, NXP2 surtout dans les myosites juvéniles, SRP et antisynthétases) et rechercher les anticorps associés aux myosites (SSA/Ro52kD, SSB/La, U1RNP, PM-Scl).

En conclusion, la recherche d'anticorps antinucléaires est un bon test de dépistage, nécessitant l'identification secondaire des antigènes cibles. Le bilan immunologique au diagnostic est différent de celui du suivi. Seuls les taux des anticorps anti-ADNn ont un intérêt majeur pour le suivi des lupus systémiques.

Bibliographie

1. SELMI C, CERIBELLI A, GENERALI E *et al.* Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev*, 2016;15:162-166.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le mastocyte dans tous ses états

S. BARETE

Unité fonctionnelle de Dermatologie, GH Pitié-Salpêtrière, CEREMAST, PARIS.

Le mastocyte est une cellule résidente dans différents tissus dont la peau et les muqueuses. Cette cellule joue un rôle de sentinelle près des vaisseaux et des terminaisons nerveuses du derme.

- Urticaire aiguë
- Urticaire chronique spontanée
- Prurit
- Rosacée
- Psoriasis
- Vascularite cutanée
- Maladies fibrosantes
- Mastocytoses

TABLEAU I : Implication du mastocyte dans différentes dermatoses.

Elle réagit au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative par des interférences immunologiques liées à des récepteurs spécifiques et à la production de médiateurs cytokiniques et pro-inflammatoires [1].

Il s'agit d'une cellule d'origine hématopoïétique comportant deux récepteurs membranaires clés : le Fc epsilon RI (récepteur aux IgE) impliqué dans l'anaphylaxie et le récepteur Kit impliqué dans la différenciation, la maturation et l'activation du mastocyte. C'est

aussi parce que cette cellule exprime ces récepteurs et d'autres non immunologiques qu'elle peut passer d'un état de repos à un état d'activation, avec pour conséquence la dégranulation de médiateurs pré ou néoformés (comme la tryptase) à l'origine des symptômes observés dans différentes dermatoses (**tableau I**). Une entité émergente appelée syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) rend compte de manifestations liées aux variations d'état des mastocytes.

Concept : activation mastocytaire et SAMA

Le SAMA est une entité clinique dont la littérature tente de préciser les contours et les critères depuis moins de 6 ans. Il associe diverses manifestations cliniques, considérées comme les conséquences d'une activation des mastocytes de certains patients. Les manifestations rencontrées sont à la frontière de la dermatologie, de l'allergologie et de la médecine interne car elles associent, entre autres, un dermographisme et un prurit, des troubles digestifs et

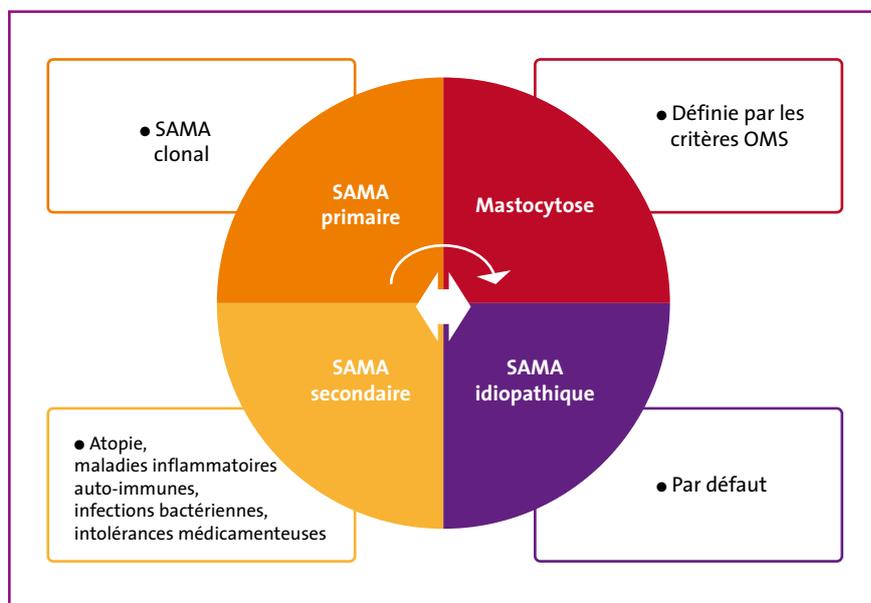


FIG. 1 : Classification des SAMA (d'après [1]).

rhumatologiques ainsi qu'une élévation discrète de la tryptase au moment des symptômes.

Ce syndrome est classé en quatre entités provisoires :

- SAMA clonal sans mastocytose ;
- SAMA avec mastocytose ;
- SAMA secondaire ;
- SAMA idiopathique (**fig. 1**).

Le SAMA clonal comprend une activation avec détection de la mutation Kit D816V. Le SAMA secondaire est lié à une activation non immunologique. Le SAMA idiopathique est par défaut une catégorie en attente où ce diagnostic regroupe certains patients ayant des manifestations compatibles [1, 2].

Le point commun physiopathologique de cette entité SAMA se trouve dans la découverte de mutations génétiques rendant le mastocyte irritable, "chaouilleux" et donc réactif de façon inappropriée, facilement activable. En effet, on a mis en évidence plusieurs mutations des gènes de patients atteints de SAMA telles que *ASXL1*, *SRSF2*, et aussi des gènes de régulation épigénétique (*IDH2*, *TET2*...).

Perspectives

Le mastocyte apparaît désormais comme un cellule clé de différents processus et pathologies cutanées inflammatoires pour lesquels diverses cibles, immunologiques ou non, sont envisagées.

Bibliographie

1. AFRIN LB, BUTTERFIELD JH, RAITHEL M *et al*. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease—a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med*, 2016;48:190-201.
2. AKIN C, VALENT P, METCALFE DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126:1099-1104.e4.

Algorithme décisionnel et espoirs thérapeutiques dans les mastocytoses

S. BARETE

Unité fonctionnelle de Dermatologie, GH Pitié-Salpêtrière, CEREMAST, PARIS.

Les mastocytoses restent des pathologies hétérogènes liées à l'accumulation et à l'activation de mastocytes pathologiques. La démarche diagnostique avec les moyens d'investigation utilisés varie selon l'âge (enfant/adulte), le type (cutanée isolée ou systémique), l'indolence ou l'agressivité de la forme systémique [1]. Cette démarche diagnostique peut paraître complexe, ce qui conduit à proposer un algorithme dont certains points sont encore discutés par les équipes internationales impliquées, comme le CEREMAST (Centre de référence des mastocytoses), concernant la prise en charge de ces patients. Néanmoins, de nombreux espoirs de traitement sont perceptibles depuis 3 ans.

Algorithme diagnostique décisionnel

Devant une suspicion de mastocytose de l'adulte, une biopsie cutanée est nécessaire dans les formes les plus fréquentes d'atteintes maculo-papuleuses (urticaire pigmentaire [UP]), plus rarement de TMEP (*Telangiectasia macularis eruptiva perstans*) [2]. L'analyse anatomopathologique retrouve un nombre augmenté de mastocytes autour des vaisseaux et dans l'*interstitium* après marquage membranaire par le C-Kit (anti-CD117). Ces mastocytes peuvent être ronds, fusiformes ou histiocytoïdes et excèdent le nombre seuil > 20/champ au grossissement $\times 40$ ou > 50/mm² pour l'urticaire pigmentaire, alors qu'il

n'existe pas de valeur seuil établie pour le TMEP.

Pour certaines équipes internationales, la recherche d'une atteinte systémique est systématique quel que soit l'état clinique extracutané ou les paramètres biologiques individuels. En France, nous pondérons la décision d'explorer ou non la moelle osseuse (biopsie ostéoméduleuse) en fonction du handicap de la maladie (scores AFIRMM ou MC-QoL), comme les équipes espagnoles qui proposent le score REMA. Les indications certaines sont les formes à l'évidence clinique agressives avec défaillance d'organe, les formes handicapantes (scores de qualité de vie élevés), la progression cutanée, l'augmentation de marqueurs biologiques comme la tryptase ou l'apparition de cytopénie à la NFS (**fig. 1**). Ainsi, nous proposons une surveillance clinico-biologique et la possibilité d'une exploration médullaire secondairement en cas de modification de l'état clinique du patient.

La réalisation d'une BOM (biopsie ostéoméduleuse) consiste à valider ou non les critères OMS du caractère systémique de la mastocytose (**fig. 2**). Pour cela, des critères majeurs et mineurs sont pris en considération. Ces éléments permettent ensuite de classer la mastocytose en systémique (85-90 %) ou cutanée pure (10-15 % des patients). Ensuite, la forme systémique est catégorisée en variant forme indolente ou agressive (signes C) ou associée à une autre maladie clonale hématopoïétique selon d'autres critères, guidant ainsi les traitements à proposer.

Les espoirs thérapeutiques sont réels depuis quelques années avec des traitements à proposer selon le type de mastocytose – cutanée, indolente ou avancée (agressive et associée à une maladie hématologique [AHN]) – et le handicap des patients atteints. Outre les traitements symptomatiques quasi constants agissant sur les effets de l'acti-

QUESTIONS FLASH

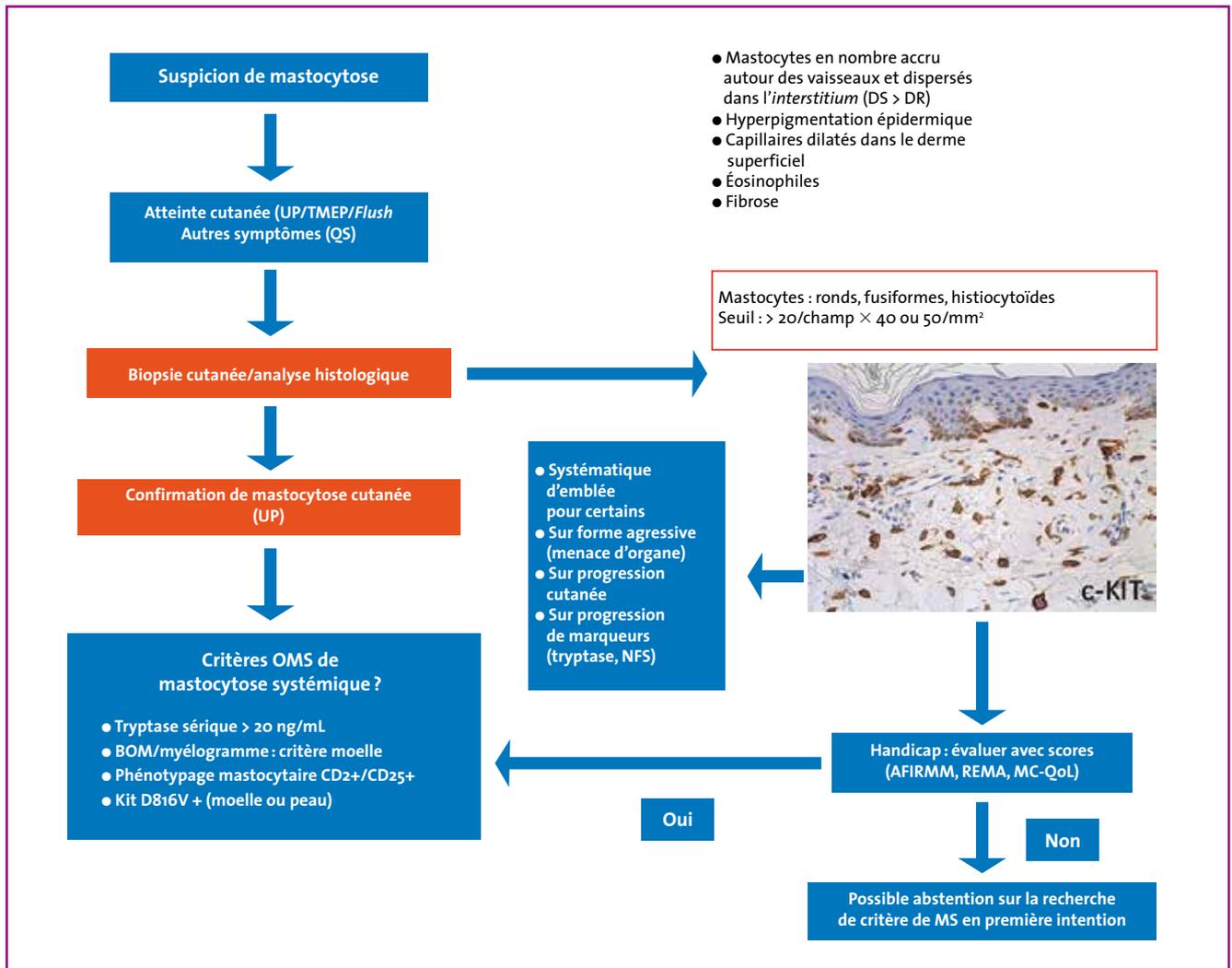


FIG. 1.

Traitements	Indications	Voie d'administration
Antihistaminique H1	SAMA cutanés	Orale, en continu
Antihistaminique H2 ranitidine	SAMA digestifs ± cutanés résistants aux anti-H1	Orale, en continu
Inhibiteur de pompe à protons (IPP)	SAMA digestifs résistants aux anti-H2	Orale, si besoin : durée limitée (2)
Cromoglicat de sodium	SAMA digestifs résistants aux anti-H2 et IPP	Orale, en continu
Anti-PGD2 Montelukast	SAMA cutanés résistants aux anti-H1 + anti-H2 SAMA urinaires	Orale, en continu
Photothérapie (UVGTLo1, PUVA, UVA1)	SAMA cutanés résistants aux traitements médicamenteux	Durée limitée

TABLEAU I. SAMA : symptômes d'activation mastocytaire.

vation mastocytaire (**tableau I**), les traitements de fond comprennent les traitements cytoréducteurs (comme l'interféron, la cladribine) [3] mais aussi les thérapies moléculaires ciblées (comme le masitinib dans les formes indolentes ou le midostaurin [4] dans les formes agressives) qui élargissent l'éventail des traitements disponibles (**tableau II**). Les décisions thérapeutiques relèvent néanmoins souvent d'une validation prise en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) locale ou nationale des centres de compétence ou de référence du CEREMAST.

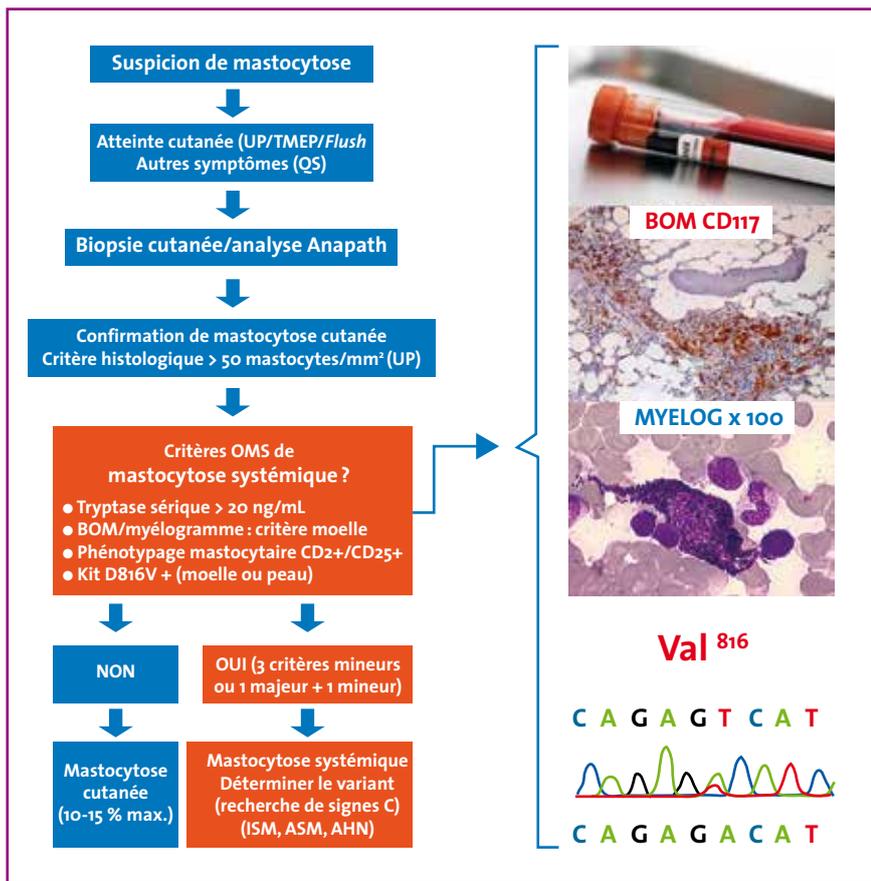


FIG. 2.

Bibliographie

1. BARETE S. Les mastocytoses. *Ann Derm Venereol*, 2014;141:698-714.
2. SEVERINO M, CHANDESRIS MO, BARETE S *et al.* Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:885-891.
3. BARETE S, LORTHOLARY O, DAMAJ G *et al.* Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*, 2015;126:1009-1016.
4. CHANDESRIS MO, DAMAJ G, CANIONI D *et al.* Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*, 2016;374: 2605-2607.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec le laboratoire AB Science en tant qu'investigateur pour le masitinib.

Traitements immunomodulateurs et inhibiteurs de tyrosine kinase	Indications	Voie d'administration
Interféron-α	<ul style="list-style-type: none"> MSI résistantes aux tt symptomatiques MSA (y compris avec FO) 	Sous-cutanée, durée (?)
Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) <ul style="list-style-type: none"> Imatinib Masitinib 	<ul style="list-style-type: none"> MSI sans mutation D816V de Kit MSI avec ou sans mutation D816V de Kit 	Orale, durée (?)
Traitements cytoréducteurs	Indications	Voie d'administration
Cladribine (2-CdA)	<ul style="list-style-type: none"> MSI et/ou MSA en échec à interféron-α MS associée à une autre hémopathie 	Sous-cutanée (4 cycles)
Midostaurin (PKC412)	<ul style="list-style-type: none"> MSA sans mutation D816V de Kit MSA avec ou sans mutation D816V de Kit 	Orale, durée (?)

TABLEAU II. MSI : mastocytose systémique indolente ; MSA : mastocytose systémique agressive.