

LE DOSSIER

Maladies auto-inflammatoires

Manifestations dermatologiques des fièvres récurrentes auto-inflammatoires monogéniques

RÉSUMÉ : Les maladies auto-inflammatoires monogéniques sont essentiellement caractérisées par des accès récurrents d'inflammation systémique, se traduisant par de la fièvre et des symptômes généraux. Néanmoins, dans toutes ces pathologies, les manifestations cutanées peuvent être dominantes et le dermatologue amené à être confronté à ces pathologies rares, aussi bien dans la phase diagnostique que thérapeutique [1]. Nous détaillerons ici uniquement les principales maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques d'un point de vue dermatologique. Les autres aspects des MAI seront traités dans les autres chapitres de cette monographie.



→ V. HENTGEN
CeRéMAI – CH de Versailles,
LE CHESNAY.

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

La FMF est la plus fréquente des MAI monogéniques: elle touche essentiellement des patients originaires du pourtour méditerranéen (Arméniens, Turques et Juifs sépharades), et elle se caractérise par des accès inflammatoires systémiques répétés d'une durée de 36 à 72 heures. La principale manifestation dermatologique de la FMF est le pseudo-érysipèle qui reste une manifestation rare de la FMF (entre 15 à 20 % des patients selon les séries) [2, 3]. Il s'agit d'un œdème inflammatoire douloureux, bien limité, localisé le plus souvent sur la face antérieure de la jambe ou les pieds, ou parfois au niveau malléolaire, mais habituellement en dessous du genou. La lésion peut être uni ou bilatérale, mais n'excède que rarement 15 cm (*fig. 1*). Elle s'accompagne le plus souvent d'une forte fièvre.

Le diagnostic différentiel avec un érysipèle streptococcique n'est pas toujours aisé. Le pseudo-érysipèle disparaît spon-

tanément en quelques heures ou jours, sans antibiothérapie et, s'il est observé, il est pathognomonique de la FMF. La biopsie cutanée n'est pas utile; si elle est effectuée, elle montre simplement un infiltrat neutrophilique.

Par ailleurs, la FMF prédispose aux vascularites des petits et moyens vaisseaux [4]. Ainsi, l'incidence du purpura rhumatoïde et de la péri-artérite noueuse est plus fréquente dans la population atteinte de FMF. En revanche, les caractéristiques sémiologiques de ces atteintes cutanées



FIG. 1 : Pseudo-érysipèle dans la FMF.

LE DOSSIER

Maladies auto-inflammatoires

sont classiques, et ne permettent pas de différencier une vascularite isolée d'une vascularite s'intégrant dans le cadre d'une FMF. Seul un interrogatoire à la recherche des autres signes de FMF permettra de redresser le diagnostic, et la présence de mutations dans le gène MEFV confirmera le diagnostic.

Le syndrome périodique lié au récepteur TNF (TRAPS)

Le TRAPS est une maladie autosomique dominante liée à des mutations dans le gène TNFRSF1A qui se caractérise par des accès inflammatoires longs pouvant durer plusieurs semaines. La majorité des patients souffrent de manifestations dermatologiques au cours des accès (70 à 90 % des patients), mais ces atteintes peuvent être très variables [5] : la lésion la plus spécifique du syndrome est la pseudo-cellulite migrante. Il s'agit d'un œdème inflammatoire à bord mal défini, chaud, sensible à la palpation, prédominant sur les membres (supérieurs ou inférieurs) [6]. Cette lésion débute à la racine du membre et migre en quelques heures ou jours vers l'extrémité du membre atteint, avant de disparaître. Elle est souvent concomitante d'une myosite localisée sous-jacente qui a les mêmes caractéristiques migratoires (de la racine vers l'extrémité).

Plus rarement, on peut observer [7] :

- œdème érythémateux périorbitaire légèrement érythémateux ;
- panniculite douloureuse récurrente ;
- macules migrantes rosées non squameuses et plaques urticariennes non prurigineuses, se résolvant dans environ 1/3 des cas par une apparence ecchymotique ;
- exceptionnellement, les patients peuvent présenter des lésions de vascularite des petits vaisseaux.

Les caractéristiques histologiques des lésions cutanées ne sont pas spécifiques. L'épiderme est généralement normal. Il existe un infiltrat monocytaire périvas-

culaire et interstitiel, pouvant être massif. L'immunofluorescence retrouve des dépôts à la jonction dermo-épidermique d'IgM et de C3, voire parfois des dépôts diffus d'IgA, IgG et C3. Ces lésions histologiques du TRAPS n'ont aucune spécificité, ce qui fait que la biopsie cutanée dans cette pathologie n'est donc pas d'une grande utilité.

Le déficit partiel en mévalonate kinase (MKD)

Le déficit partiel en mévalonate kinase, anciennement dénommé syndrome d'hyper-IgD, est une maladie autosomique récessive rare débutant habituellement dans la première année de vie. Les manifestations systémiques sont au premier plan : fièvre, adénopathies douloureuses, diarrhée, vomissements. Des lésions cutanées peuvent accompagner les accès inflammatoires, mais sans caractère systématique [8, 9]. Il s'agit alors d'une éruption maculopapuleuse infiltrée généralisée, non spécifique à tendance confluyente, ou d'une éruption morbilliforme généralisée, voire parfois pétéchiiale et purpurique. Quelques rares cas d'aspect de purpura rhumatoïde ont été décrits chez de jeunes enfants au cours d'un accès de MKD, et la pathologie semble prédisposer chez l'adulte à une infiltration nodulaire



FIG. 2 : Éruption maculopapuleuse du MKD.

du derme ressemblant au syndrome de Sweet (infiltrat diffus du derme supérieur de neutrophiles matures) (fig. 2).

Les lésions des muqueuses sont plus fréquentes que les atteintes cutanées : la majorité des accès inflammatoires s'accompagne de poussées d'aphtose buccale qui guérissent sans laisser de cicatrice. La présence d'aphtes génitaux peut s'observer chez les patients à l'âge adulte, ce qui peut faussement orienter le diagnostic vers une maladie de Behçet.

Syndromes périodiques liés à la cryopyrine (CAPS)

Les CAPS sont probablement la seule MAI monogénique dans laquelle l'atteinte dermatologique est au premier plan. Le CAPS réunit trois syndromes décrits séparément, mais qui sont liés tous à des mutations dans le même gène, le *NLRP3* : le syndrome auto-inflammatoire familial au froid (FCAS), le syndrome de Mücke et Wells (MWS) et le syndrome infantile chronique neurologique, cutané et articulaire (CINCA).

Le FCAS est l'entité la moins sévère du CAPS, et il se caractérise par une éruption cutanée urticarienne suivant une exposition généralisée au froid. L'urticaire débute habituellement 1-3 heures après le facteur déclenchant, culmine entre 2 et 6 heures pour disparaître en moins de 24 heures [10]. L'éruption s'accompagne habituellement d'une conjonctivite et d'une sudation importante. L'urticaire est rarement prurigineuse, mais le plus souvent douloureuse. Elle ne survient qu'après une exposition généralisée au froid, ce qui fait que le test au glaçon est négatif.

La biopsie cutanée retrouve un infiltrat périvasculaire neutrophilique sans signe de vascularite associé et de l'œdème dermique.

Dans le MWS et le CINCA, les lésions cutanées sont beaucoup plus chroniques



Fig. 3 : Urticaire dans le CAPS.

[11] : l'urticaire douloureuse apparaît le plus souvent avant 6 mois, et persiste tout au long de la vie du malade. Cette urticaire est migrante ; elle s'aggrave après une exposition généralisée au froid ou après d'autres facteurs déclenchants. Comme dans le FCAS, on peut observer une conjonctivite, elle aussi évoluant sur un mode chronique. Les caractéristiques histologiques de l'urticaire du MWS et CINCA sont globalement les mêmes que celles observées dans le FCAS. Dans les cas sévères de CINCA, l'infiltrat peut être périvasculaire superficiel et profond et peut contenir, en dehors des neutrophiles, des cellules lymphocytaires et éosinophiliques. L'épiderme est habituellement préservé.

D'autres manifestations plus rares peuvent s'observer dans le CAPS : ainsi, l'hippocratisme digital n'est pas rare à partir de l'adolescence. Comme dans les autres MAI, c'est la présence d'autres signes cliniques et la présence d'un syndrome inflammatoire qui permettra d'évoquer le diagnostic et le confirmer par la présence d'une mutation dans le gène NLRP3.

Bibliographie

1. DÁVILA-SEIJO P, HERNÁNDEZ-MARTÍN A, TORRELO A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol*, 2014;32:488-501.
2. MAJEED HA, QUABAZARD Z, HIJAZI Z *et al*. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med*, 1990;75:607-616.
3. BARZILAI A, LANGEVITZ P, GOLDBERG I *et al*. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42:791-795.
4. OZDOGAN H, ARISOY N, KASAPÇAPUR O *et al*. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 1997;24:323-327.
5. FARASAT S, AKSENTIJEVICH I, TORO JR. Auto-inflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol*, 2008; 144:392-402.
6. TORO JR, AKSENTIJEVICH I, HULL K *et al*. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*, 2000;136:1487-1494.
7. LAMPRECHT P, MOOSIG F, ADAM-KLAGES S *et al*. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*, 2004;63: 1518-1520.
8. DRENTH JP, HAAGSMA CJ, MEER JW VAN DER. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Med Baltim*, 1994;73:133-144.
9. DRENTH JP, BOOM BW, TOONSTRA J *et al*. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. *Arch Dermatol*, 1994;130:59-65.
10. HOFFMAN HM, WANDERER AA, BROIDE DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:615-620.
11. PERONI A, COLATO C, ZANONI G *et al*. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:557-570; quiz 571-572.

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