

QUESTIONS FLASH

Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : qu'en reste-t-il en 2015 ?

C. LUKAS

Département de Rhumatologie, CHRU Lapeyronie, MONTPELLIER.
Université de MONTPELLIER.

Les arthrites réactionnelles font partie de la sphère des spondyloarthrites (SpA), un groupe de rhumatismes inflammatoires associant une atteinte articulaire axiale (bassin, rachis, paroi thoracique) à des phénomènes périphériques articulaires ou périarticulaires (arthrites, dactylites, enthésites) et des anomalies extra-articulaires, déclenchées par une infection à germe potentiellement inducteur sur un terrain prédisposé. Quoique considérées comme étant de fréquence minime, il s'avère que leur prévalence est souvent sous-estimée et serait en réalité une cause non rare de pathologie rhumatologique inflammatoire. La dénomination francophone de "syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter" – et plus encore la dénomination anglophone "syndrome de Reiter" – tend à être délaissée en raison de l'implication de celui qui a décrit la maladie, le Dr Hans Conrad Julius Reiter, dans des activités criminelles nazies lors de la seconde guerre mondiale.

La triade urétrite-conjonctivite-arthrite n'est pas constante, néanmoins le diagnostic d'arthrite réactionnelle repose sur l'association suivante :

- signes inflammatoires rhumatologiques (tout particulièrement, arthrite des membres inférieurs, dactylite, enthésite et/ou rachialgie inflammatoire) ;
- signes extra-articulaires, survenant dans les suites (2 à 6 semaines habituellement) d'une infection "à risque", souvent urogénitale ou digestive.

Comme dans les SpA d'une façon générale, l'association avec l'allèle HLA-

B27 est clairement établie, ce dernier représentant un facteur de prédisposition fortement associé à la maladie. Ces symptômes extra-articulaires peuvent être ophtalmologiques (conjonctivite, iritis ou uvéite antérieure), dermatologiques (kératodermie palmoplantaire, syndrome de Vidal-Jacquet à l'origine d'un aspect en clous de tapissier sur les paumes et les plantes des pieds des patients) ou liés à d'autres manifestations associées aux SpA, telles que les maladies inflammatoires digestives ou le psoriasis.

S'il est établi que l'infection initiale n'a qu'un rôle déclencheur dans la pathologie et que la description de traces du germe intra-articulaire par PCR ne remet pas en cause cette distinction claire avec les arthrites septiques, la physiopathologie des arthrites réactionnelles demeure mal connue. L'hypothèse d'une réaction croisée antigène bactérien-autoantigène articulaire n'ayant jamais pu être confirmée, les travaux actuels évoquent davantage une diminution de la clairance du germe après diffusion dans l'organisme via les monocytes, puis l'induction d'une polarisation M2 de ces macrophages.

Le traitement, après évaluation diagnostique complète, et en particulier exclusion d'une infection évolutive (arthrite septique, endocardite infectieuse, gonococcémie...), ne comprendra une antibiothérapie que lorsque l'infection causale sera considérée évolutive. L'enquête devra, en outre, vérifier l'absence de co-infections quand la porte d'entrée était génitale (VIH, hépatites virales...), ainsi que le dépistage des cas contacts. L'antibiothérapie prolongée n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans cette pathologie, et les traitements les plus couramment utilisés sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les infiltrations cortisoniques dans les formes inflammatoires mono- ou oligo-articulaires. La corticothérapie générale n'est pas indiquée, et les traitements de fond conventionnels ou par biomédica-

ments (anti-TNF surtout) ne seront indiqués que dans les formes chronicisées et réfractaires aux traitements de première intention, qui correspondent finalement davantage à une SpA à forme initialement réactionnelle plutôt qu'à des formes réactionnelles chroniques.

Devant un problème cutané, quand évoquer une spondyloarthrite ?

C. LUKAS

Département de Rhumatologie, CHRU Lapeyronie, MONTPELLIER.
Université de MONTPELLIER.

Chez un malade consultant pour une dermatose, les manifestations dermatologiques qui devraient faire évoquer la possibilité d'une spondyloarthrite (SpA) sous-jacente sont multiples, parfois très communes comme le psoriasis, parfois plus rares ou même "banales" comme l'acné, au point de négliger toute enquête rhumatologique.

L'association la plus fréquente et classique est représentée par la coexistence d'un psoriasis cutané et de manifestations rhumatologiques faisant porter le diagnostic de rhumatisme psoriasique, une entité appartenant à la sphère plus générale des SpA. Il ne faudra toutefois pas oublier que, si l'atteinte cutanée précède habituellement l'atteinte rhumatologique (environ 80 % des cas), elle peut aussi être inaugurale ou synchrone. Et surtout, l'absence de lésions dermatologiques n'exclut pas le diagnostic. En effet, certaines formes articulaires sont pathognomoniques, et la présence d'un antécédent familial de psoriasis cutané représente également un élément important, potentiellement suffisant pour porter le diagnostic. Il est important de noter qu'on estime à 15 % environ la proportion de patients suivis pour un psoriasis cutané qui présentent un rhu-

QUESTIONS FLASH

matisme psoriasique non diagnostiqué, ce qui justifie la recherche systématique d'éléments évocateurs chez ces malades, et ce d'autant plus que l'apparition des atteintes articulaires est souvent tardive (en moyenne 8 ans après l'apparition de la dermatose).

Les formes cutanées de psoriasis les plus associées à la présence et au développement d'une atteinte rhumatologique sont tout particulièrement les atteintes unguéales, l'onycholyse en particulier, et les localisations au pli interfessier et au cuir chevelu, ces dernières s'avérant toutefois peu discriminantes car très fréquentes. Les signes et symptômes dont la valeur diagnostique peut être considérée comme pertinente (c'est-à-dire à la fois de fréquence et de caractère pathologique suffisants pour justifier une recherche systématique dans un temps acceptable) sont la notion de douleurs inflammatoires articulaires périphériques ou axiales – rachis ou bassin –, et de dactylites. L'interrogatoire s'attachera à rechercher la notion de gonflement articulaire ou digital, de douleurs insomniantes, non calmées par le repos, et à l'origine d'une ankylose matinale prolongée mais calmée par l'activité physique. La présence d'autres manifestations favorisées par la SpA devra également faire évoquer le diagnostic, comme la coexistence d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite ulcéro-hémorragique, des uvéites antérieures aiguës récurrentes, de même que la connaissance d'un antécédent familial de SpA.

Une autre SpA, qui s'accompagne volontiers de signes dermatologiques, est l'arthrite réactionnelle. Elle correspond au développement, habituellement brutal, d'une atteinte articulaire inflammatoire dans les suites d'une infection à germes "à risque" sur un terrain prédisposé. Les infections à l'origine de la maladie sont essentiellement à tropisme digestif ou urogénital, les malades développant les symptômes habituellement

2 à 6 semaines après l'infection déclenchante. La classique triade urétrite-conjonctivite-arthrite est souvent prise à défaut, mais la présence de symptômes de la sphère des SpA (la plupart du temps une mono- ou oligoarthrite périphérique), dans les suites d'un épisode infectieux digestif ou urogénital, devra faire évoquer le diagnostic et rechercher une co-infection, ainsi qu'un risque "épidémique".

Sur le plan dermatologique, les manifestations les plus évocatrices, voire pathognomoniques, sont la kératodermie plantaire et, surtout, l'éruption sous la forme de "clouds de tapisserie" plantaires.

Le SAPHO, acronyme de synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite, représente une pathologie associant, à des degrés divers et inconstants, des anomalies dermatologiques et rhumatologiques. L'atteinte cutanée associe une pustulose palmo-plantaire et une acné, cette dernière étant classiquement particulièrement sévère. L'intérêt de la confirmation diagnostique est thérapeutique, dans la mesure où certaines molécules peu actives dans d'autres SpA (les biphosphonates notamment) permettent souvent un contrôle intéressant des phénomènes douloureux osseux.

Enfin, des éléments de plus en plus convaincants plaident en faveur d'une association non fortuite entre la présence d'une SpA et une dermatose souvent méconnue, la maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée, dont la mise en évidence justifiera également la recherche, à l'interrogatoire et à l'examen clinique, de symptômes ou signes évocateurs d'une maladie rhumatologique inflammatoire associée.

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

La maladie de Verneuil est aussi rhumatologique

P. RICHETTE

Faculté de Médecine Paris Diderot, Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil (MV), encore appelée *acne inversa*, est une maladie inflammatoire chronique touchant les annexes cutanées des régions axillaires et inguino-périnéales. Elle est associée à d'autres maladies cutanées inflammatoires, comme l'acné *conglobata* et les dermatoses neutrophiliques. La maladie de Crohn est la principale maladie extra-cutanée que connaissent les dermatologues. La maladie de Verneuil vient désormais s'ajouter aux entités associant spondyloarthrites et dermatose chronique.

Après des cas cliniques isolés ou de courtes séries, une étude prospective multicentrique française a montré une prévalence instantanée de 3,7 % de SpA selon les critères ESSG, soit 10 fois plus que la prévalence dans la population générale. Le tableau clinique répond aux critères ESSG, d'Amor et ASAS. Neuf fois sur 10, la MV précède de 3,6 ans en moyenne l'atteinte rhumatologique. Il s'agit de formes axiales (80 %), d'enthésites notamment au tendon d'Achille (46 %), d'arthrites périphériques (25 %), voire de dactylites (9 %). Dans plus de 30 % des cas, les sujets ont des douleurs de la paroi thoracique antérieure. Une quinzaine de cas de SAPHO ont été décrits dans la littérature. À côté du tabac et de l'obésité, communs aux SpA et à la maladie de Verneuil, on peut évoquer des mécanismes communs pathogéniques.

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

Suivi des biomédicaments en ville

E. BEGON

Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos,
PONTOISE.
Président de l'association ville-hôpital ResoPso.

Cet article traite de la surveillance clinique et paraclinique, et du suivi des biothérapies du psoriasis administrables par voie sous-cutanée (anti-TNF étanercept Enbrel et adalimumab Humira, anti-IL-12/13 ustékinumab Stelara) après introduction de la biothérapie, en dermatologie libérale de ville. En effet, les biomédicaments ne sont pas restreints au monde hospitalier. Les dermatologues libéraux formés à leur prescription sont à même de poursuivre, en ville, le suivi de leurs patients psoriasiques les plus sévères.

Si les biothérapies sont légalement prescrites par un dermatologue hospitalier (prescription initiale hospitalière ou PIH), elles peuvent être renouvelées régulièrement par un dermatologue libéral. La prescription initiale peut être réalisée par tout médecin hospitalier (hospitalier à plein temps ou exerçant une vacation hospitalière sur délégation du responsable de service), sur ordonnance bleue de médicament d'exception. La PIH est valable un an. Au terme de cette période, une nouvelle prescription hospitalière est requise légalement pour permettre la poursuite du suivi libéral.

La surveillance des biomédicaments en ville se fonde sur les risques associés. Le principal effet secondaire est infectieux. La tuberculose sous anti-TNF est devenue rare depuis les mesures de dépistage efficaces de la tuberculose latente, avant traitement, et les mesures de chimioprophylaxie antituberculeuse (rifadine + isoniazide 3 mois) en cas de tuberculose latente. La principale crainte est l'infection bactérienne, qui est surtout

de forme commune (pneumonies, infections urinaires, dermohypodermes). Les vastes études épidémiologiques n'ont pas montré de surrisque de néoplasie solide sous biomédicament, hormis un risque un peu accru de cancers cutanés de type carcinome et mélanome [1]. Les autres effets secondaires (hépatites, cytopénies, pathologies auto-immunes, pathologies démyélinisantes de type SEP, insuffisance cardiaque) restent exceptionnels.

Fort heureusement, les événements indésirables sous biomédicament sont rares. Ainsi, si l'on s'appuie sur la vaste étude de tolérance de l'adalimumab Humira de Burmester *et al.* (23 458 patients toutes indications), qui rapporte l'incidence de chaque effet secondaire pour 100 patients traités par adalimumab sur 1 an [2, 3], la fréquence est la suivante : infection bactérienne 1,7/100 patients-années (PA) ; tuberculose 0,1/100 PA, soit 1 sur 1 000 ; cancer cutané 0,2/100 PA ; cancer non cutané 0,7/100 PA (identique à la population générale de référence). Les événements indésirables sous biothérapie sont donc d'ordre infectieux, de survenue brutale, peu prévisibles et non détectables par une surveillance biologique régulière. Il faut informer le patient de ce risque, et l'inviter à suspendre son traitement et à consulter en urgence un médecin (dermatologue ou médecin traitant) en cas de fièvre ou de tout symptôme anormal (toux, diarrhée, signe urinaire). La clé d'une bonne surveillance repose donc sur la disponibilité et l'accessibilité du médecin, et non sur une biologie faxée.

Le dépistage d'une tuberculose est clinique, en ayant à l'esprit que la moitié des tuberculoses sous anti-TNF sont extrapulmonaires. La réalisation d'une radiographie thoracique systématique ou de test biologique type IGRA (quantiferon) n'est pas recommandée dans ce dépistage sous biothérapie. Aucune recommandation n'existe concernant la réalisation d'examens biologiques sys-

tématiques. Les hépatites et cytopénies sous biomédicaments sont très rares. Le consensus professionnel est en faveur de la réalisation d'un hémogramme et d'un bilan hépatique à 1 mois, puis tous les 3 mois. Le patient sera donc revu en consultation tous les 3 mois.

Après remise à jour du calendrier vaccinal et des vaccinations recommandées (dont Prevenar 13), les seules vaccinations à effectuer systématiquement sous biothérapie sont le vaccin anti-pneumococcique PNEUMO 23 à 3 mois (au moins 2 mois après Prevenar) pour accroître l'immunité vaccinale contre le pneumocoque, ainsi que le vaccin contre la grippe saisonnière, annuellement. La vaccination anti-fièvre jaune (vaccin vivant atténué) est contre-indiquée sous biothérapie. Si le patient doit se rendre en zone d'endémie amarile, il devra soit en être découragé (voyage d'agrément), soit recevoir un certificat de contre-indication à la vaccination, soit être vacciné dans une période de fenêtre d'arrêt prolongé de la biothérapie (obligation professionnelle). En cas de voyage long, la conservation du biomédicament devra respecter la chaîne du froid.

Le risque de néoplasie solide hors dermatologie n'est pas démontré sous biomédicament. Des recommandations de dépistage identiques à celles de la population générale s'appliquent donc (mammographie, frottis cervico-vaginal, Hemocult). Un léger surrisque de carcinomes baso et spinocellulaires, et de mélanomes sous anti-TNF, a été montré par plusieurs études épidémiologiques, y compris chez des patients rhumatologiques n'ayant pas reçu de photothérapie. Le dermatologue se trouve donc à sa juste place et doit garder à l'esprit la nécessité de déshabiller et d'examiner régulièrement toute la peau de son patient, même si celui-ci est blanchi.

Les réactions locales aux points d'injection des biothérapies sous-cutanées sont fréquentes, mais heureusement

QUESTIONS FLASH

mineures, et s'atténuent avec le temps. En cas de survenue, il faut s'assurer de la bonne compréhension par le patient des règles d'auto-injection : sortir ½ h avant le produit du réfrigérateur, changer les sites d'injection, appliquer du froid sur le site après injection. En cas de réaction locale gênante, un traitement par antihistaminique et dermocorticoïde pourra être prescrit.

En cas de chirurgie programmée, la biothérapie devra être interrompue avant le geste et ne sera réintroduite qu'après certitude de l'absence de complication infectieuse post-opératoire. Selon le risque infectieux du geste (très différent entre une chirurgie de cataracte et une pose de prothèse de hanche), la biothérapie sera arrêtée entre 2 demi-vies pour les gestes à faible risque et 5 demi-vies pour les gestes à risque infectieux important. Les actes de dentisterie à très faible risque (carie, extraction dentaire, implant) n'imposent pas l'arrêt, mais peuvent faire discuter une antibiothérapie entourant le geste. Cette période d'arrêt peut donc être longue et expose le patient à une récurrence du psoriasis (de 10 à 25 jours seulement pour l'étalement Enbrel, mais de 40 à 100 jours pour l'ustékinumab Stelara, qui a la demi-vie la plus longue). Pour les abaques de ces arrêts, les fiches anti-TNF du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), facilement disponibles sur Internet, sont d'une grande utilité.

Bibliographie

1. BURMESTER GR, PANACCIONE R, GORDON KB *et al.* Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:517-524.
2. GOTTLIEB AB, KALB RE, LANGLEY RG *et al.* Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:1441-1448.

3. VAN LÜMIG PP, MENTING SP, VAN DEN REEK JM *et al.* An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:752-760.

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

Syndromes arthro-cutanés : un diagnostic à portée de main ou du regard (maladies fréquentes)

PH. HUMBERT

Service de Dermatologie,
Hôpital Jean Minjoz, BESANÇON.

Qu'y-a-t-il de plus expressif, de plus caractéristique, de plus pathognomonique, qu'une éruption papuleuse œdématisée dans un contexte fébrile – précédée par une infection des voies respiratoires supérieures, une conjonctivite, des arthralgies, une à trois semaines avant l'éruption – ou syndrome de Sweet, qui représente la plus fréquente des dermatoses neutrophiliques ? Celui-ci touche, en effet, trois nouveaux cas par million d'habitants et préférentiellement la femme d'âge moyen.

Une dermatose neutrophilique (DN) est définie comme un infiltrat cutané de polynucléaires neutrophiles normaux sans cause infectieuse. Les dermatoses neutrophiliques – représentées par cinq maladies principales que sont le syndrome de Sweet, le *pyoderma gangrenosum*, la pustulose sous-cornée, l'*erythema elevatum diutinum* et, enfin, l'hydrosadénite eccrine neutrophilique – ne sont pas en reste quant aux signes articulaires s'y associant. Chacun saura rechercher la gammopathie monoclonale

ou la maladie inflammatoire chronique du tube digestif qui leur sont le plus souvent liées.

L'*erythema elevatum diutinum* est certainement l'affection qui trouve le moins sa place dans ce chœur des DN : d'une part, les lésions histologiques sont celles d'une vascularite leucocytoclasique et, d'autre part, ses associations nosologiques ne sont pas tellement différentes de celles des autres vasculites leucocytoclasiques.

Les balanites récidivantes, éruptives (notamment chez l'homme), doivent conduire le médecin à s'intéresser aux articulations sacro-iliaques et à d'éventuelles manifestations ophtalmologiques caractérisées par un œil rouge, révélateur d'une uvéite antérieure. Le syndrome de Reiter sera ainsi aisément dessiné pour permettre une prise en charge globale.

Si, dans la majorité des cas, l'acné reste une affection principalement cutanée (surtout chez l'homme), certaines formes – notamment l'acné *fulminans*, spontanée ou secondaire à l'introduction d'un traitement par isotrétinoïne – s'accompagnent, dans un contexte fébrile, pseudo-infectieux, d'importantes douleurs articulaires justifiant une corticothérapie générale. On ne saurait ainsi méconnaître le SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite). Il s'agit le plus souvent d'une mono-oligoarthrite, en règle générale non destructrice, localisée principalement au niveau des petites articulations de la partie antérieure du thorax, avec cependant une atteinte possible du squelette axial. La pustulose palmo-plantaire n'a rien de particulier, si ce n'est qu'elle peut précéder ou succéder aux manifestations ostéo-articulaires dans un délai qui n'excède pas 2 ans. Ce SAPHO est rarement isolé : il peut se trouver associé à une arthrite temporo-mandibulaire, un psoriasis, un *pyoderma gangrenosum*, une maladie de Behçet, une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique.

La sarcoïdose, petite ou grande simulatrice selon que l'on se sera fait piéger fréquemment ou pas, reste une affection cutané-articulaire autant qu'elle peut être une maladie neurologique ou pulmonaire. La diversité des formes cliniques cutanées doit la faire envisager devant une éruption chronique typique ou atypique, maculeuse, papuleuse, pustuleuse, nodulaire, lupoïde le plus souvent, et une atteinte ostéo-articulaire (souvent des petites articulations des pieds et des mains, réalisant l'ostéite kystique de Perthes-Jungling, avec cet aspect caractéristique radiologique

finement grillagé). Cette atteinte osseuse peut se dissimuler derrière une anomalie unguéale du gros orteil qui, au moindre doute, conduira à réaliser une radiographie pulmonaire. La biologie attirera l'attention du clinicien lorsqu'il existe une monocytose, une lymphopénie ou une hyperlymphocytose, une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Si le cartilage articulaire peut être atteint dans ces syndromes arthro-cutanés, n'oublions pas le cartilage des oreilles, de la cloison nasale ou des bronches, susceptibles de réaliser parfois, outre une

polychondrite chronique, un tableau de MAGIC syndrome (*Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage*).

Ainsi, nombreuses sont les maladies cutané-articulaires, du lupus érythémateux systémique à la dermatopolymyosite, ou encore – comment pourrait-on l'oublier? – au psoriasis.

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