

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

LE DOSSIER : Fièvres hémorragiques



L'immunité innée en dermatologie

Acné et antibiorésistance : mythe ou réalité ?

Prurits difficiles

L'hyperhidrose : quand la chaleur ne fait plus suer



Pub SEBIPROX

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

Éditorial

Purpuras fébriles

Le purpura fébrile est une problématique relativement rare en dermatologie courante, mais sa signification, en termes de démarche diagnostique et de conduite à tenir urgente, justifie pleinement que lui soit consacré un dossier thématique.

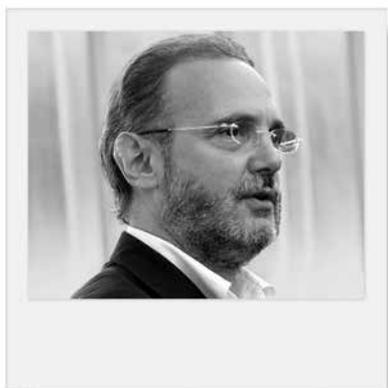
Les voyages internationaux se développent de plus en plus – tant pour des raisons professionnelles que de loisir – exposant les populations à des maladies infectieuses, graves pour certaines, dont l'expression peut ne se faire qu'une fois le retour effectif dans le pays d'origine, au décours d'un voyage en zone d'endémie ou d'épidémie. Les fièvres hémorragiques d'origine virale (FHV) sont au premier plan de l'actualité, la plus connue étant la fièvre Ebola. Celle-ci ne résume cependant pas la problématique mondiale, et la mise au point faite dans ce dossier expose les connaissances actuelles sur ces maladies redoutables. La principale, ancienne, reste la dengue à laquelle la moitié de la population mondiale est exposée. L'évocation, au retour d'un voyage en zone d'endémie ou d'épidémie, du diagnostic de FHV doit faire adresser de toute urgence le patient dans un centre de référence.

Les purpuras d'origine bactérienne sont également une véritable urgence, dominés par le purpura fulminans (PF), le plus souvent d'origine méningococcémique. Les premières heures de la prise en charge sont déterminantes pour le pronostic, encore redoutable en cas de retard, de cette maladie infectieuse. Le PF ne résume cependant pas les purpuras d'origine bactérienne, et la mise au point de ce dossier détaille les autres pathologies bactériennes comportant dans leur expression un purpura fébrile.

Les purpuras d'origine infectieuse sont d'apparition brutale, accompagnés d'un cortège fébrile en général intense. Les purpuras fébriles non infectieux sont plus fréquents, d'installation moins brutale et moins fébrile, exception faite du syndrome d'activation macrophagique, véritable urgence diagnostique.

La problématique est alors pour le dermatologue de faire la part entre un purpura fébrile nécessitant un bilan rapide (vasculites par exemple) et un purpura fébrile exigeant une conduite à tenir urgente au regard des risques évolutifs à court terme (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'activation macrophagique). Le contexte d'ensemble, l'anamnèse, les données de l'examen clinique initial sont cruciaux. Enfin, n'oublions pas la règle indiquant que tout purpura fébrile doit faire rechercher une hémopathie.

Ce dossier illustre parfaitement la place que prend la dermatologie, véritable "médecine externe" dans la prise en charge de pathologies infectieuse et systémiques graves.



→ **PH. BERBIS**

Service de Dermatologie, CHU Nord,
MARSEILLE.

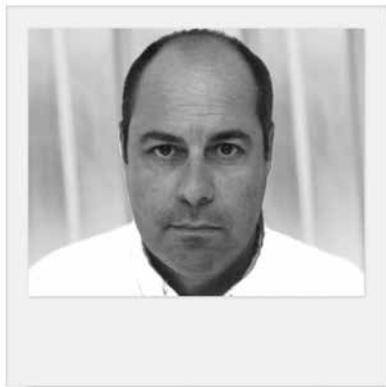
LE DOSSIER Fièvres hémorragiques

Fièvres hémorragiques d'origine virale

RÉSUMÉ : Les fièvres hémorragiques virales (FHV) sont des syndromes sévères touchant plusieurs organes et aboutissant à des manifestations hémorragiques. Il s'agit de la fièvre de Lassa, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, la fièvre de la Vallée du Rift, la fièvre hémorragique avec syndrome rénal, la maladie à virus Ebola et Marburg, la fièvre jaune, la fièvre hémorragique d'Omsk, la fièvre de la forêt de Kyasanur, la fièvre hémorragique d'Alkhurma.

Il ne faut pas oublier la plus fréquente qui est la dengue, à laquelle la moitié de la population de la planète est exposée, et qui cause annuellement près de 100 millions de formes symptomatiques.

La plupart de ces FHV sont acquises en dehors de la France, et doivent être soupçonnées chez un patient fébrile au retour d'une zone d'endémie ou d'épidémie. Elles peuvent présenter des signes dermatologiques aigus très variés qui doivent être recherchés en fonction du contexte épidémiologique. Les manifestations cliniques et biologiques sont peu spécifiques, et l'élucidation étiologique repose sur une documentation microbiologique qui doit être faite dans des centres spécialisés.



→ R.-N. CHARREL

¹ Université d'Aix-Marseille, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), École des Hautes Études en Santé publique (EHESP), EPV UMR_D 190 "Émergence des Pathologies Virales", MARSEILLE.

² IHU Méditerranée Infection, Hôpitaux de Marseille, MARSEILLE.

Fièvres hémorragiques virales (FHV) : définition

On utilise le terme générique de fièvre hémorragique virale (FHV) pour décrire un syndrome sévère d'origine virale, touchant plusieurs organes et aboutissant à des manifestations hémorragiques causées par plusieurs type de processus pathophysiologiques pouvant entraîner des atteintes du système vasculaire souvent accompagnés par des saignements, bien que ces processus hémorragiques soient rarement l'aspect le plus grave de la maladie.

Communément, le terme FHV regroupe des maladies causées par des virus appartenant à des entités taxonomiques (genre et famille) distinctes, il ne s'agit donc pas d'une entité taxonomique mais d'une entité sémiologique. Les agents étiologiques appartiennent :

– à la famille des *Arenaviridae* (fièvre de Lassa, fièvres hémorragiques sud-américaines);

– à la famille des *Bunyaviridae* (fièvre hémorragique de Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Hantaan);

– à la famille des *Filoviridae* (Ebola et Marburg);

– et à celle des *Flaviviridae* (fièvre jaune, dengue, fièvre hémorragique d'Omsk, fièvre de la forêt de Kyasanur, fièvre hémorragique d'Alkhurma).

Il ne faut pas oublier la variole (genre *Orthopoxvirus* au sein de la famille des *Poxviridae*) qui sera brièvement traitée dans cet article, car c'est une maladie éradiquée qui ne pose donc pas un problème d'identification en médecine pratique.

La variole : une maladie historiquement emblématique, aujourd'hui éteinte

La variole est une affection contagieuse aiguë, causée par le virus de la variole

Pub PREVENAR

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

(*Poxviridæ*, *Orthopoxvirus*). Les symptômes apparaissent 7 à 17 jours après l'infection sous la forme d'une fièvre prodromique et de signes généraux non spécifiques à type de céphalées, de myalgies abdominales, dorsales et des membres. Deux à 5 jours après les premiers signes cliniques, on note une éruption maculeuse centrifuge, touchant d'abord la face et à la partie supérieure du corps et qui s'étend progressivement à la partie inférieure du corps. Elle touche les paumes des mains et la plante des pieds mais aussi tous les compartiments de la bouche. L'évolution des macules suit la séquence papule-vésicule-pustule, avec des lésions de même âge dans chaque partie du corps. La variole commune représente 80-90 % des cas. Il existe trois autres formes cliniques, posant la majorité des problèmes de diagnostic (OMS, 1967):

– **la variole hémorragique**, toujours mortelle, se présente sous la forme d'un érythème foncé, puis de pétéchies et d'hémorragies de la peau et des muqueuses;

– **la variole plate**, souvent mortelle, avec des lésions dermatologiques évoluant lentement mais essentiellement confluentes. La peau prend l'aspect de caoutchouc crêpe rougeâtre à grain fin. Des hémorragies cutanées sont possibles. Lorsque le patient survit, les lésions disparaissent sans former de croûtes ou, dans les cas graves, il peut se produire une desquamation de grandes surfaces d'épiderme;

– **la variole modifiée**, se rencontrant préférentiellement chez des sujets vaccinés, n'est jamais hémorragique et peu contagieuse. Les formes plates et hémorragiques sont les plus contagieuses. Suite à une campagne de vaccination mondiale menée par l'OMS, la variole a été déclarée éradiquée en 1980.

Qu'est-ce que ces virus de FHV ont en commun ?

Bien que les FHV puissent être causées par des virus taxonomiquement distincts, ces virus (appartenant à quatre familles

différentes) présentent des caractères communs:

- ce sont des virus enveloppés,
- leur génome est constitué d'acide ribonucléique (ARN),
- ils possèdent un réservoir vertébré ou invertébré et/ou un hôte amplificateur qui assure la survie du virus en dehors des épisodes épidémiques,
- leur distribution géographique est dictée par celle de leur réservoir (et de leur vecteur arthropode pour ceux qui sont vectorisés),
- la survenue d'épisodes épidémiques et leur magnitude dépend d'un grand nombre de facteurs (environnementaux, liés au réservoir, liés au vecteur) et reste imprévisible,
- ce sont presque exclusivement des virus zoonotiques,
- il n'existe ni vaccin ni traitement curatif pour les FHV.

FHV causées par des virus de la famille des *Flaviviridæ*, genre *Flavivirus*

Ce sont des virus enveloppés de 40 à 60 nm de diamètre, possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive. Le genre *Flavivirus* comprend environ 70 virus séparés en groupes sur la base de réactions antigéniques. Un grand nombre est transmis par des arthropodes (*arthropod-borne virus* ou arbovirus). Les *Flavivirus* causant des FHV sont les virus de la dengue, de la fièvre jaune, de la FH d'Omsk, de la forêt de Kyasanur et de la FH d'Alkhurma.

Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus de la dengue (*Dengue virus* 1-4, DENV-1 à DENV-4) [1, 2]

Il existe quatre virus de la dengue (DENV-1 à DENV-4). La dengue est

l'arbovirose la plus répandue géographiquement et la plus fréquente. Un total de 3,9 milliards de personnes, vivant dans 128 pays de la zone intertropicale, sont exposées. Chaque année, on compte 390 millions de cas de dengue dont 25 % présentent des manifestations cliniques (quelle que soit la gravité de la maladie). Avant 1970, seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévères. Désormais, la maladie est endémique dans plus de 100 pays. Non seulement le nombre de cas augmente parallèlement à la propagation à de nouvelles zones, mais on observe aussi des flambées explosives. L'Europe du Sud est désormais menacée directement avec des cas autochtones décrits en France, en Croatie et sur l'archipel de Madère (Portugal) depuis 2010. L'infection se fait par piquûre de moustiques du genre *Aedes*. Le réservoir est constitué par l'homme et par le moustique. Les formes hémorragiques sont décrites depuis longtemps, mais leur incidence s'est considérablement accrue depuis 1950.

Le début est brutal après une incubation de 5 à 8 jours avec fièvre élevée, céphalées, douleurs rétro-orbitaires à la mobilisation oculaire, lombalgies, puis myalgies fébriles, douleurs osseuses, malaise général, nausées, vomissements, anorexie et prostration. On peut observer un syndrome respiratoire avec douleur de la gorge, toux et rhinite ainsi qu'une éruption fébrile maculeuse, maculopapuleuse ou morbilliforme. L'examen peut retrouver une lymphadénopathie ainsi qu'une hyperesthésie cutanée. La phase fébrile dure de 4 à 6 jours et est associée à une anorexie, des nausées, des vomissements, une lymphadénopathie généralisée et une hyperesthésie cutanée. La défervescence thermique s'accompagne d'une crise sudorale intense.

Au décours de la phase fébrile, une éruption morbilliforme ou papuleuse peut survenir, et persiste environ 5 jours avec un prurit des paumes et des plantes. Des pété-

chies, prédominant aux extrémités, sont contemporaines de cette phase. Il existe parfois des manifestations hémorragiques modérées à type de pétéchies, épistaxis, hémorragies digestives ou métrorragies. Les formes hémorragiques s'observent principalement chez les sujets présentant une immunité antérieure contre un autre sérotype. Leur début clinique est identique à la forme classique puis, après 2 à 5 jours, on observe une aggravation caractérisée par une prostration, une irritabilité, une agitation, un syndrome de choc avec extrémités froides, une cyanose périphérique, une respiration rapide, une tachycardie, une hypotension, et qui se poursuit par un syndrome hémorragique (pétéchies, ecchymoses, hémorragie des sites de veinoponction, épistaxis, hématurie, hémorragies digestives, hémorragies intracérébrales).

Les complications potentielles observées sont des myocardites, des troubles neurologiques ou un syndrome de Reye. L'évolution se fait vers une phase de convalescence prolongée avec asthénie, bradycardies, extrasystoles ventriculaires, sans arthralgies ni arthrites persistantes. L'hémogramme montre une leucopénie avec neutropénie et une thrombopénie. En sus des techniques classiques, le diagnostic direct peut être établi par la détection des antigènes circulants NS1.

2. Virus de la fièvre jaune (*Yellow fever virus* [YFV]) [2-4]

Le virus de la fièvre jaune est un arbovirus appartenant au genre *Flavivirus* dont le principal vecteur est le moustique. Il transmet le virus d'un hôte à l'autre, principalement chez les singes, puis du singe à l'homme et ensuite d'homme à homme par piqûre de moustiques *Aedes* infectés. Il est endémique dans les zones tropicales d'Afrique et d'Amérique latine (l'Asie est épargnée) où 900 millions de personnes sont exposés. Selon l'OMS, on estime chaque année à 200 000 le nombre de cas de fièvre jaune et à 30 000 le nombre de

décès dus à cette maladie dans le monde dont 90 % se produisant en Afrique. La mortalité est de 20-50 %. Le nombre de cas progresse depuis 20 ans. Après une incubation de 3 à 6 jours, les formes cliniques vont de la forme légère quasi asymptomatique à la forme fulminante.

La forme la plus fréquente est une forme clinique sévère caractérisée par un début brutal avec frissons, fièvre, céphalées, douleurs lombo-sacrées, myalgies, anorexie, nausées, vomissements, hémorragies gingivales et épistaxis dans un contexte ictérique. Cette phase est fréquemment accompagnée de manifestations hémorragiques (hématémèse, méléna, métrorragies, pétéchies, ecchymoses), de déshydratation et d'une dysfonction rénale avec albuminurie et oligurie. Le décès est précédé par un ictère, des hémorragies, un syndrome de choc hypovolémique (tachycardie, hypotension, oligurie, élévation de l'urée), puis d'une hypothermie avec agitation, délire, hypoglycémie, stupeur et enfin coma.

3. Virus de la fièvre hémorragique d'Omsk (*Omsk hemorrhagic fever virus* [OHFV]) [2, 5]

Il est transmis par les tiques. Il est endémique dans quatre provinces du sud de la Russie en Sibérie de l'Ouest (Kourgan, Tioumen, Omsk et Novossibirsk). Le tableau typique est biphasique, mais le plus souvent une des deux phases est inapparente. Le tableau se manifeste soit par un syndrome pseudo-grippal, soit par un tableau neurologique de méningoencéphalite bénigne, ou parfois une atteinte plus sévère avec paralysie des muscles des épaules accompagnée ou non de tétraplégie. La seconde phase se caractérise par un syndrome méningé, une pneumopathie communautaire et des troubles de la fonction rénale.

L'hémogramme retrouve une leucopénie et une thrombopénie; la biochimie des urines peut mettre en évidence une albu-

minurie. La ponction lombaire collecte un liquide céphalorachidien montrant une pléiocytose avec une hyperprotéinorachie. Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral dans le sang au début de la phase clinique.

4. Virus la maladie de la forêt de Kyasanur (*Kyasanur forest disease virus* [KFDV]) [2, 5]

La zone géographique correspond au sud-ouest de l'Inde, et les cas ont été décrits de novembre à mars pendant la saison. Il n'existe pas de circulation endémique, mais la maladie se manifeste sous forme de poussées épidémiques, de magnitude variable mais en général modeste de quelques dizaines à quelques centaines de cas. Le réservoir est constitué par les petits rongeurs de la forêt. La transmission à l'homme se fait par morsure de tique. Le taux de mortalité se situe entre 5 et 10 % des cas. Après une incubation de 3 à 8 jours, le début est brutal, avec fièvre élevée, céphalées, myalgies sévères. Un syndrome digestif avec diarrhée et vomissements est fréquemment décrit, ainsi qu'une inflammation conjonctivale et une photophobie.

L'examen retrouve des lésions papulo-vésiculeuses sur le voile du palais, ainsi que des adénopathies cervicales et axillaires pouvant aller jusqu'à une lymphadénopathie généralisée. L'éruption peut aller jusqu'à la formation d'escarres hémorragiques. On observe souvent une défervescence thermique pendant 9 à 21 jours, suivie par une deuxième phase d'une dizaine de jours associée à des troubles du système nerveux central (raideur de la nuque, confusion mentale, tremblements, anomalies des réflexes, coma). Une hépatomégalie et une splénomégalie sont décrites dans quelques cas. La phase aiguë dure 2 jours avec des manifestations hémorragiques, mais il existe de nombreuses formes sans manifestations hémorragiques. La convalescence dure environ 4 semaines.

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

L'hémogramme retrouve une leucopénie et une thrombopénie; la biochimie des urines peut mettre en évidence une albuminurie. La ponction lombaire collecte un liquide céphalorachidien montrant une pléiocytose avec une hyperprotéinorachie.

5. Virus de la fièvre hémorragique d'Alkhurma (*Alkhurma hemorrhagic fever virus* [AHFV]) [6, 7]

Ce virus a été découvert en 1995 en Arabie saoudite. Tous les cas ont été décrits dans ce pays à l'exception de 4 cas chez des touristes au retour de l'Égypte du Sud à la frontière avec le Soudan. Ces données démontrent que ce virus est présent sur deux continents, et qu'il est probable qu'il circule aussi dans des pays limitrophes de l'Arabie saoudite et de l'Égypte. Il est transmis par :

- les tiques *Ornithodoros spp.* et *Hyalomma dromedari*;
- par ingestion de lait cru de chameau ;
- et par manipulation de viande de chameau infecté.

Une étude séminale regroupe les 37 cas cliniques documentés dans les hôpitaux d'Arabie saoudite, entre 1996 et 2006. 16 de ces cas ont pu être analysés de façon détaillée : les signes cliniques et biologiques retrouvés dans tous les cas étaient fièvre, céphalées, malaise général, myalgies, douleurs rétro-orbitaires, anorexie, leucopénie, thrombopénie, transaminases et CPK élevées. Des manifestations hémorragiques ont été décrites dans 25 % des cas et une éruption dans 12 %. Les 5 cas mortels ont été associés à des signes de choc, des convulsions et une CIVD.

Récemment, une étude groupant 233 cas entre 2009 et 2011 retrouve un syndrome fébrile (90 %), céphalées (65 %), myalgies (60 %), anorexie (60 %), nausées (60 %), malaise (60 %), des signes neurologiques dans < 10 %, des signes hémorragiques dans < 10 % et mortalité < 1 %.

FHV causées par des virus de la famille des *Filoviridæ*

Ce sont des virus enveloppés pléiomorphes se présentant sous forme filamenteuse. Leur génome est un ARN monocaténaire de polarité négative.

Le tableau clinique est dominé par un syndrome hémorragique d'évolution rapide, tendant à se généraliser avec apparition d'un syndrome de choc aggravé par des troubles de la coagulation à type de coagulation intravasculaire disséminée et de troubles de la perméabilité vasculaire. Typiquement, on note un syndrome éruptif maculopapuleux associé. Un ictère est parfois retrouvé, mais il est le plus souvent tardif. Le diagnostic biologique non spécifique montre une lymphopénie précoce associée à une thrombopénie profonde et des troubles de l'agrégation plaquettaire. Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus Ebola [8, 9]

Découvert en 1976, il existe quatre espèces dont une n'est pas pathogène pour l'homme (virus Reston). Jusqu'en 2014, tous les cas et les épidémies ont touché l'Afrique centrale (République démocratique du Congo, Soudan, Gabon). Le réservoir naturel est constitué par des chauves-souris frugivores, mais les épidémies prennent leur source au contact de carcasses de singes infectés. Il n'existe pas de circulation endémique, mais la maladie se manifeste sous forme de poussées épidémiques de magnitude variable, en général de quelques centaines de cas. La récente épidémie en Afrique de l'Ouest (Guinée, Libéria et Sierra Leone) est la plus grosse épidémie jamais connue : 28 000 cas et 12 000 décès en 18 mois.

La transmission se fait par le sang, les urines, les selles, les sérosités hémorra-

giques et par contact sexuel. Le taux de mortalité varie entre 10 et 90 % en fonction du virus en cause et en fonction de la prise en charge thérapeutique non spécifique (antibiothérapie à large spectre, réhydratation, réanimation). Les risques professionnels sont représentés par les professions médicales et paramédicales (médecins, infirmières). Après une incubation de 4 à 10 jours, le début est brutal mais non spécifique, se manifestant par une fièvre élevée avec frissons, une anorexie, des céphalées fébriles frontales et périorbitaires, un malaise, des myalgies fébriles, des arthralgies, une bradycardie et une conjonctivite. La phase d'état se caractérise par une odynophagie, des douleurs abdominales, une dysphagie, des nausées, des vomissements, un méléna, des hématoméses, menant progressivement à une prostration. Une éruption cutanée papuleuse parfois accompagnée de desquamation (tronc et dos), ou morbilliforme, peut être observée sur les peaux blanches. Un syndrome gastro-intestinal est fréquemment associé. Le syndrome hémorragique est persistant et va vers l'aggravation avec augmentation de la fièvre, délire ; le décès est secondaire à un choc hypovolémique et à une détresse respiratoire.

Les cas observés chez la femme enceinte entraînent un avortement dans tous les cas. La convalescence est longue, avec prostration et amnésie de la phase aiguë, amaigrissement important et fatigue persistante. Le diagnostic biologique non spécifique montre une lymphopénie précoce, une thrombopénie (50 000/mm³) associée à des troubles de l'agrégation plaquettaire, une élévation des transaminases et une élévation modérée de la bilirubine et des phosphatases alcalines.

2. Virus de Marburg [8, 9]

Le virus de Marburg est localisé en Afrique (Ouganda, Kenya, Zimbabwe, République d'Afrique du Sud). Il n'existe pas de circulation endémique, mais la maladie se manifeste sous forme de pous-

Pub HUMIRA

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

sées épidémiques de magnitude variable, en général modeste, de quelques dizaines à quelques centaines de cas.

Après une incubation de 4 à 10 jours, le début est brutal mais non spécifique, se manifestant par une fièvre élevée, des céphalées frontales et périorbitaires, un malaise, des myalgies, des arthralgies, une bradycardie et une conjonctivite. La phase d'état se caractérise par une odynophagie, des douleurs abdominales, une dysphagie, des nausées, des vomissements, un méléna, des hématémèses, menant progressivement à une prostration. Une éruption papuleuse parfois accompagnée de desquamation (tronc et dos) ou une éruption morbilliforme peuvent être observées sur les peaux blanches. Un syndrome gastro-intestinal est fréquemment associé. Le syndrome hémorragique est persistant et va vers l'aggravation avec augmentation de la fièvre, délire, et le décès est secondaire à un choc hypovolémique.

Le diagnostic biologique non spécifique montre une lymphopénie précoce, une thrombopénie ($50\,000/\text{mm}^3$) associée à des troubles de l'agrégation plaquettaire, une élévation très importante des transaminases, et une élévation modérée de la bilirubine et des phosphatases alcalines.

FHV causées par des virus de la famille des *Bunyaviridae*

Les virus de la famille des *Bunyaviridae* sont des virus enveloppés pléiomorphes, de 90 à 100 nm de diamètre, dont le génome est constitué de trois segments d'ARN simple brin de polarité négative. La famille des *Bunyaviridae* comprend cinq genres dont quatre comportent des pathogènes d'intérêt médical : *Phlebovirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus* et *Orthobunyavirus*. Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus de la fièvre de la vallée du Rift (*Rift Valley fever virus [RVFV]*)

[10, 11]

Ce virus appartient au genre *Phlebovirus* au sein de la famille des *Bunyaviridae*. Les épidémies sont principalement décrites en Afrique de l'Est et en Afrique australe (Égypte, Soudan, Kenya, Tanzanie, Mozambique, Zambie, Zimbabwe, Afrique du Sud, Namibie) mais également en Mauritanie, au Sénégal, à Madagascar et dans la péninsule arabique (Arabie saoudite et Yémen). Dans tout le reste de l'Afrique à l'exception de l'Afrique du Nord, des cas sporadiques ont été décrits. Le réservoir est représenté par les animaux domestiques.

La transmission à l'homme se fait par morsure de tique, par piqûre de moustique et également par voie aérienne (accident de laboratoire chez les laborantins). Des cas ont été décrits par contact avec le sang ou les tissus d'animaux domestiques infectés lors d'autopsies ou de mise bas (risque professionnel chez les vétérinaires, les travailleurs des abattoirs et les éleveurs). La période d'incubation est de 2 à 6 jours, et le syndrome clinique typique mime un syndrome pseudogrippal avec début fébrile brutal accompagné de céphalées frontales, lombalgies, dorsalgies, myalgies généralisées, douleurs rétro-orbitaires, injection conjonctivale, photophobie, malaise, nausées, vomissements, vertiges et raideur de la nuque. Dans 5 % des cas, le syndrome clinique apparaît plus sérieux avec cytolyse et manifestations hémorragiques, rétinite et troubles de la vision.

Un tableau neurologique aigu peut s'observer, caractérisé par une méningite aiguë à liquide clair, ou une méningo-encéphalite après une incubation de 5 jours. Après une phase inaugurale typique d'une infection virale, on note une élévation de la fièvre, un syndrome méningé franc associé à une confusion et à une léthargie. Les signes biologiques sont identiques, mis à part un

liquide céphalorachidien hypertendu, avec pléiocytose variable ($10\text{-}1\,500$ cellules/ mm^3) et une hyperprotéïnorachie. L'évolution se révèle le plus souvent favorable sans séquelles. Un tableau de fièvre hémorragique peut être observé dans 1 % des cas, caractérisé par un ictère franc et des manifestations hémorragiques importantes. L'évolution est le plus souvent péjorative, avec décès dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire.

2. Virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo (*Crimean-Congo hemorrhagic fever [CCHFV]*) [12-14]

Il appartient à la famille des *Bunyaviridae*, au genre *Nairovirus*. Sa répartition géographique couvre les Balkans, la Turquie, la péninsule arabique, l'Iran, le Pakistan, les ex-provinces du sud de l'URSS, l'ouest de la Chine et l'Afrique, à l'exception de l'Afrique du Nord et du Sahel. Le réservoir de virus est constitué par les herbivores, les oiseaux sauvages et domestiques et les tiques. La transmission humaine se fait par morsure de tique (*Hyalomma spp.*), ou par contact avec le sang ou les tissus du bétail infecté. Les sujets à risque sont les éleveurs, les vétérinaires, les travailleurs des abattoirs et les personnes exposées aux morsures de tique. Une proportion importante de sujets habitant en zone endémique présente des anticorps, suggérant que la plupart des cas humains sont cliniquement inapparents. Le taux de mortalité des formes symptomatiques est de 30 %.

Après une incubation de 3 à 6 jours, le début est brutal avec fièvre, frissons, céphalées, vertiges, nuque raide, douleur à la mobilisation des yeux, photophobie, myalgies, malaise, hypotension, dorsalgies, lombalgies, nausées, odynophagie, vomissements parfois associés à une somnolence, un érythème facial, une hépatomégalie et des adénopathies. Une éruption pétéchiale localisée sur le tronc et les membres avec la présence d'ecchymoses (pli du coude, creux axillaire) associés à des manifestations hémorra-

giques (saignement au point de ponction veineuse, hématurie, hématochezie) modérées, voire graves, peut être retrouvée. La phase hépatorenale inconstante se manifeste par une détresse respiratoire aiguë, avec ictère, stupeur puis coma.

Le taux de mortalité est de 30 %, et la période critique se situe entre le 5^e et le 14^e jour. Si l'évolution est favorable, on n'observe pas de séquelles, mais la convalescence est longue avec une asthénie importante. Une dégradation clinique et biologique rapide pendant les 5 premiers jours est un facteur de mauvais pronostic. Un traitement est possible par la ribavirine.

L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose ou une leucopénie, associée à une thrombopénie dans un contexte d'insuffisance hépatique grave. Le bilan biochimique retrouve une hypoalbuminémie, une hypergammaglobulinémie polyclonale modérée et une augmentation modérée des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

3. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (virus Hantaan, Seoul, Puumala et Dobrava) [15]

Sa répartition géographique est cosmopolite. Le réservoir de virus est constitué par les petits mammifères (*Apodemus agrarius*). La transmission peut s'effectuer par voie aérienne, par contact direct avec les rongeurs ou indirectement par contact avec leurs *excreta*. Le principal facteur de risque est l'habitat rural.

Plusieurs appellations ont été données aux syndromes causés par ces virus : fièvre hémorragique épidémique, fièvre hémorragique coréenne, fièvre hémorragique avec syndrome rénal (15 % mortalité), néphropathie épidémique (0,1 % mortalité), cette dernière étant la forme bénigne. Avec la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, c'est la seule fièvre hémorragique prévalente en Europe et dans l'hémisphère Nord.

Le tableau clinique est représenté par la triade classique, fièvre, troubles de la fonction rénale et syndrome hémorragique (fièvre épidémique hémorragique). Après une incubation de 2 à 4 semaines, le début est brutal avec fièvre élevée, frissons, céphalées, malaise, myalgies, vertiges, accompagnés de douleurs abdominales et dorsolombalgies associées à des manifestations gastro-intestinales non spécifiques. On peut retrouver un *flush* du visage s'étendant au cou et aux épaules et une injection conjonctivale. La phase d'état fébrile dure 3 à 7 jours, puis lui succède une phase hypotensive avec défervescence thermique et hypotension brutale accompagnée de nausées, vomissements, tachycardie, troubles visuels avec évolution possible vers un syndrome de choc. Les manifestations hémorragiques évidentes avec troubles de la coagulation durent de quelques heures à quelques jours, puis survient une phase oligurique avec normalisation tensionnelle, voire hypertension et persistance des manifestations hémorragiques.

L'évolution peut se faire soit vers une amélioration avec retour à la normale des paramètres biologiques et résolution des signes cliniques, soit vers l'aggravation avec insuffisance rénale, œdème pulmonaire et troubles nerveux centraux. La convalescence est longue, mais sans séquelles.

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant un syndrome fébrile avec dysfonction rénale chez un sujet à habitat rural. L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose et une thrombopénie.

FHV causées par des virus de la famille des *Arenaviridae*

Ce sont des virus sphériques, enveloppés, de 90 à 110 nm de diamètre, avec un génome à ARN monocaténaire bisegmenté. Le diagnostic direct repose sur

l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus de la fièvre de Lassa (*Lassa virus*) [16-17]

Sa répartition géographique correspond à l'Afrique de l'Ouest (Sierra Leone, Liberia, Guinée, Nigeria, Côte d'Ivoire, Mali, Burkina Faso, Sénégal). Le réservoir de virus est constitué par les rongeurs du genre *Mastomys*. La transmission humaine se fait par contact direct, ou par inhalation des *excreta* infectés. Elle peut être interhumaine, par voie aérienne et par voie transcutanée au niveau de régions épidermiques lésées. Le taux de mortalité est de 2 à 4 %, et augmente à 18 % chez les sujets nécessitant une hospitalisation. La mortalité chez les femmes enceintes est autour de 20 %. 10 à 25 % des infections sont symptomatiques. La prévalence est variable en fonction de la zone géographique, de 4 % en Guinée à 20 % au Nigeria.

Après une incubation de 1 à 3 semaines, le début est insidieux, par un syndrome fébrile banal accompagné de céphalées, de myalgies et d'un malaise général. La phase précoce de la maladie se manifeste par un syndrome pouvant associer injection conjonctivale, toux, précordialgies, douleurs abdominales, odynophagie due à une pharyngite ulcérate (30 % des cas) avec œdème de la face et du cou, puis secondairement vomissements, diarrhée, défense abdominale. La phase d'état se présente sous forme d'un syndrome fébrile hectique accompagné d'arthralgies au niveau des grosses articulations, de lombalgies, d'une toux sèche, de céphalées frontales, de douleurs épigastriques rétrosternales aggravées par la flexion antérieure du corps, de diarrhées, de vomissements, avec prostration complète, hyperpnée, tachycardie, hémorragies conjonctivales, hémorragies nasales, digestives, vaginales, œdème facial, épanchement pleu-

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

ral et péricardique. On notera l'absence de manifestations neurologiques à la phase précoce, l'absence d'éruption et d'ictère.

Ce tableau clinique peut s'accompagner d'une lymphopénie, d'une polynucléose à neutrophiles tardive et d'une thrombopénie modérée, mais surtout d'une altération des fonctions plaquettaires. Après la première semaine, on notera une amélioration ou une aggravation se manifestant par un œdème généralisé signant des troubles de la perméabilité vasculaire, des hémorragies muqueuses, une atteinte pulmonaire (troubles respiratoires par œdème) avec pleurésie séro-fibrineuse, ascite ou encéphalopathie.

Les formes pédiatriques se manifestent par une fièvre, une toux, des vomissements et éventuellement une anasarque qui est de mauvais pronostic. Les critères de mauvais pronostic chez l'adulte sont la présence d'une pharyngite fébrile, d'une protéinurie, de douleurs rétro-ternales, d'une tachypnée, de vomissements, des transaminases élevées (> 4 fois la normale), un coma, l'apparition de convulsions ou des manifestations hémorragiques (30 % des cas). Chez l'enfant, sont de mauvais pronostic une diarrhée, une pneumopathie communautaire ou nosocomiale ou une fièvre prolongée. L'évolution peut être

favorable en 2 semaines, mais elle peut être caractérisée par des troubles respiratoires (œdème laryngé), un choc hypovolémique, une encéphalopathie, un coma, ou des hémorragies muqueuses. Les séquelles sont principalement une surdité unilatérale ou bilatérale. Des myélites se voient plus rarement.

En Afrique de l'Ouest, l'association des manifestations suivantes (manifestations hémorragiques, œdème, pharyngite exsudative et conjonctivite) possède une valeur prédictive positive de 61 à 74 %. Un traitement est possible par la ribavirine.

Bibliographie

1. LNNIS BL. *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.) 103-146 (Chapman & Hall, London, 1995).
2. MONATH TP. *In: Fields Virology* (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 763-814 (Raven Press, New York, 1990).
3. DIGOUTTE JP, CORNET M, DEUBEL V *et al.* *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.) 67-102 (Chapman & Hall, London, 1995).
4. ROBERTSON SE, HULL BP, TOMORI O *et al.* Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA*, 1996;276:1157-1162.
5. GAIDAMOVITCH SY. *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.) 203-225 (Chapman & Hall, London, 1995).
6. CHARREL RN, ZAKI AM, FAKHEH M *et al.* Low diversity of Alkhurma hemorrhagic fever virus, Saudi Arabia, 1994-1999. *Emerg Infect Dis*, 2005;11:683-688.
7. MEMISH ZA, FAGBO SF, OSMAN ALI A *et al.* Is the epidemiology of alkhurma hemorrhagic fever changing?: A three-year overview in Saudi Arabia. *PLoS ONE*, 2014;9:e85564.
8. McCORMICK JB, FISHER-HOCH SP. *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.) 319-328 (Chapman & Hall, London, 1995).
9. MURPHY FA, KILEY MP, FISHER-HOCH SP. *In: Fields Virology* (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 933-942 (Raven Press, New York, 1990).
10. GONZALES-SCARANO F, NATHANSON N. *In: Fields Virology* (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 1195-1228 (Raven Press, New York, 1990).
11. VERANI P, NICOLETTI L. *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.) 295-317 (Chapman & Hall, London, 1995).
12. SWANPOEL R. *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.), 285-293 (Chapman & Hall, London, 1995).
13. GONZALES-SCARANO F, NATHANSON N. *In: Fields Virology* (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 1195-1228 (Raven Press, New York, 1990).
14. PAVRI K. Clinical, clinicopathologic, and hematologic features of Kyasanur Forest disease. *Rev Infect Dis*, 1989; 11: S854-S859.
15. LEDUC JW. *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.) 261-284 (Chapman & Hall, London, 1995).
16. PETERS CJ. *In: Exotic Viral Infections* (ed. Porterfield J.S.) 227-246 (Chapman & Hall, London, 1995).
17. McCORMICK JB. *In: Fields Virology* (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 1245-1267 (Raven Press, New York, 1990).

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

Humira dans le psoriasis en plaques chronique sévère chez l'enfant et l'adolescent

AbbVie a annoncé que la Commission européenne a autorisé la mise sur le marché d'Humira (adalimumab) pour le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents, en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. Suite à cette décision, Humira bénéficie de cette indication dans tous les États membres de l'Union européenne.

L'autorisation de mise sur le marché s'appuie sur les résultats positifs d'une étude de phase III, qui seront présentés prochainement lors d'un congrès médical. Depuis sa première autorisation il y a 12 ans, Humira est aujourd'hui autorisé dans 87 pays. Actuellement, il est utilisé pour traiter plus de 851 083 patients à travers le monde dans le cadre de 11 indications approuvées à l'échelle mondiale.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires AbbVie.

Pub SORIATANE

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

Purpuras fébriles d'origine bactérienne

RÉSUMÉ : Les purpuras d'origine bactérienne sont des urgences vitales.

Le purpura fulminans est la forme la plus typique, et doit être évoqué de principe devant tout purpura fébrile d'apparition brutale en raison de l'absolue nécessité d'un traitement urgent. L'aspect d'ecchymoses bulleuses nécrotiques est typique, mais signe un état déjà avancé et donc un mauvais pronostic.

En pratique, tout purpura fébrile d'installation brutale doit être adressé d'urgence dans une structure de soins adaptés disposant de soins intensifs, au besoin en commençant le traitement antibiotique dès le diagnostic évoqué. Les germes les plus fréquemment en cause sont le méningocoque, certains streptocoques, ou *Hæmophilus influenzae*.



→ F. AMATORE

Service de Dermatologie du Pr Berbis,
CHU Nord, MARSEILLE.

Plusieurs infections bactériennes peuvent être responsables d'un purpura, par le biais d'un ou de plusieurs mécanismes, souvent immunologiques et emboliques. Tout purpura fébrile doit faire évoquer en priorité un purpura fulminans, qui constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Le purpura peut également s'intégrer dans un syndrome infectieux d'origine bactérienne dont le diagnostic est complexe.

Purpura fulminans

Le purpura fulminans (PF), ou syndrome de Waterhouse-Friderichsen, rapporté en 1911 par Waterhouse [1], se caractérise par l'apparition brutale (*fulgur*: la foudre) d'un purpura rapidement progressif d'évolution nécrotique, associé à un état de choc septique et à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [2]. Le PF demeure l'une des plus grandes urgences médicales, plus particulièrement en pédiatrie où il est essentiellement d'origine méningococcique.

1. Présentation clinique

Le purpura est de développement brutal, symétrique, acral, avec une évolution centripète au niveau des fesses, des cuisses, mais pouvant toucher d'autres parties du corps. L'aspect est celui d'ecchymoses confluentes avec développement d'un aspect bulleux et nécrotique en surface. Ces placards sont indurés et douloureux. Les lésions précoces sont réversibles après traitement étiologique; mais en l'absence de prise en charge, elles peuvent évoluer en 24 à 48 heures en de vastes placards nécrotiques atteignant les tissus mous sous-cutanés et nécessitant un débridement chirurgical [3]. Les muqueuses sont rarement touchées. Le purpura fulminans associé à une infection méningococcique peut être précédé, dans 1/3 des cas, par une éruption maculopapuleuse érythémateuse non spécifique [4].

Les signes inauguraux sont brutaux. La fièvre est toujours élevée, mais elle peut n'être que transitoire. L'altération de l'état général se traduit chez l'enfant par un teint grisâtre, une attitude

geignarde, irritable et une obnubilation. Ces signes définissent un “aspect toxique” de grande sensibilité diagnostique [5]. Il faut rechercher de manière systématique les signes discrets ou indirects de choc, à savoir : la tachycardie, la polypnée, l’allongement du temps de recoloration, la froideur des extrémités, l’oligurie, l’agitation inhabituelle ou la somnolence. L’anxiété des parents quant à la modification de l’état de leur enfant est à prendre en compte [6].

2. Physiopathologie

La pathogénie du purpura fulminans est encore imparfaitement connue.

La CIVD associe thrombopénie, diminution du taux de fibrinogène, diminution des facteurs II, V, VII, élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des D-dimères. Elle est responsable d’un déficit acquis en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine et protéine C) et d’une inhibition de la fibrinolyse (augmentation de l’inhibiteur de l’activateur tissulaire du plasminogène PAI1) qui intervient dans la genèse de la défaillance multiviscérale.

L’hypothèse d’une production importante d’interleukine 1 (IL1) et de *Tumor necrosis factor* (TNF) par les kératinocytes et les cellules endothéliales a été évoquée [9]. Ces cytokines induiraient des modifications procoagulantes et antifibrinolytiques au sein de l’endothélium vasculaire avec consommation de protéine C, de protéine S et d’antithrombine III. Différents polymorphismes génétiques ont été rapportés au cours des purpuras fulminans d’origine méningococcique : le génotype TNF2 semble plus souvent associé à une forme grave et au décès. Par ailleurs, des polymorphismes de l’interleukine 1 β sont associés au décès, alors qu’un génotype composite de l’IL1 β et de l’antagoniste du récepteur de l’IL1 est associé à la survie [7]. La résistance à la protéine C est associée aux risques d’ischémie distale [7].

Les endotoxines activent la coagulation et stimulent la sécrétion de cytokines à action procoagulante. Les nécroses cutanées pourraient également être liées à la fuite de calcium dans l’interstitium, celle-ci étant secondaire à la fragmentation de l’albumine par les protéases produites par l’activation de la réponse inflammatoire et de la coagulation, ou par le méningocoque [8].

L’anatomopathologie montre une occlusion des capillaires dermiques et des veinules par des thrombi. On note des hémorragies intradermiques, ainsi que des phénomènes de nécrose d’intensité variable. On note enfin un infiltrat inflammatoire modéré, péri-vasculaire.

3. Bactéries incriminées

Le principal agent causal est le méningocoque, ou *Neisseria meningitidis*, dont l’infection est associée dans 15 à 40 % des cas à un PF [10, 11, 12]. Il existe deux pics d’incidence des infections méningococciques en France, avec une prédominance du sérotype B (69 %) : les enfants avant l’âge de 5 ans et les jeunes adultes de 15 à 24 ans [13]. D’autres germes peuvent être impliqués, notamment chez l’adulte splénectomisé ou immunodéprimé : *Streptococcus pneumoniae*, streptocoque du groupe A et B, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Rickettsia rickettsii* [14, 15, 16].

Le purpura fulminans peut également survenir au décours d’infections virales (varicelle, rougeole, rubéole), et peut être la manifestation phénotypique d’un déficit inné ou acquis en protéine S ou en protéine C [3].

4. Prise en charge

Face à un purpura fébrile, l’attitude du dermatologue doit être univoque. Elle se résume en quatre points [17] :

- Évoquer systématiquement le diagnostic : tout purpura fébrile est un purpura méningococcique jusqu’à preuve du contraire, qui peut évoluer en quelques heures vers la mort. Le grand danger serait de considérer ce purpura comme *a priori* “viral” : plus d’un tiers des purpuras fébriles sont d’origine bactérienne. Chaque heure de retard à la mise en route du traitement antibiotique double le taux de mortalité [18].

- Rechercher des signes de choc : initialement, la traduction clinique des troubles hémodynamiques peut se limiter à un allongement du temps de recoloration cutanée, des extrémités froides, une tachycardie ou une polypnée).

- Réaliser une injection d’antibiotiques en urgence : si le médecin dispose d’antibiotiques, il doit injecter par voie intramusculaire (IM), à défaut de voie veineuse (IV), du ceftriaxone (Rocephine) 2 g chez l’adulte, 100 mg/kg chez l’enfant [19]. Quand le délai entre le début des signes cliniques et le début du traitement dépasse 15 heures, la mortalité atteint 50 %, et l’administration préhospitalière d’antibiotique diminue de moitié la mortalité [20-22].

- Adresser le patient en urgence vers une structure hospitalière disposant d’une réanimation polyvalente par un service d’aide médicale urgente (SAMU).

En structure hospitalière, les examens complémentaires à réaliser en première intention sont : NFS, taux de prothrombine (TP), C-réactive protéine (CRP), procalcitonine (PCT), hémocultures. La ponction lombaire est à discuter en fonction de la présence de troubles hémodynamiques [23]. La PCR méningocoque sur biopsie cutanée d’une zone nécrotique a une sensibilité proche de 100 %, mais ne doit pas être réalisée au niveau des extrémités. Brogan et Raffles ont proposé les critères ILL (*Irritability, lethargy, low capillary refill*) comme aide-mémoire pour la prise en charge des

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

enfants ayant un purpura fébrile : sur une population de 55 enfants (âge médian : 2,5 ans), cette association avait – pour la prédiction d’une infection bactérienne invasive – une sensibilité de 100 %, une spécificité de 60 %, une valeur prédictive positive de 20 % et une valeur prédictive négative de 100 % [24].

La prise en charge thérapeutique intrahospitalière consiste en le traitement du choc par perfusion d’un soluté cristalloïde et la poursuite de l’antibiothérapie associée à une corticothérapie générale [245]. D’autres traitements sont également utilisés dans le purpura fulminans : pour combattre la cascade inflammatoire (immunoglobulines polyvalentes), pour traiter les anomalies de l’hémostase (antithrombine, protéine C, activateur du plasminogène, échanges plasmatiques), ou pour induire une vasodilatation (Ilomedine, prostacycline).

Le purpura fulminans à méningocoque fait partie des maladies à déclaration obligatoire.

Un traitement prophylactique par rifampicine pendant 2 jours est recommandé chez les sujets contacts en cas d’infection méningococcique documentée. Il convient de proposer au patient et son entourage la vaccination contre les sérogroupes A, C, Y et W135 du méningocoque. Le vaccin contre le méningocoque B (Bexsero) a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne pour protéger contre les infections invasives à méningocoque B. En France, il n’est recommandé que pour les personnes à risque élevé (dû à leur profession, ou leur état de santé) ainsi que dans des situations particulières (cas groupés de la maladie, situation épidémique liée à une souche couverte par ce vaccin).

5. Complications – Pronostic

La plupart des décès liés au purpura fulminans surviennent dans les 18 premières heures suivant l’hospitalisation

[11]. Les complications immédiates sont celles d’un choc septique avec CIVD. Les lésions ischémiques peuvent nécessiter des amputations secondaires de membres [26]. Environ 1 semaine après le début de la fièvre, 15 % des patients présentent une recrudescence de la fièvre accompagnée d’un rash maculopapuleux non spécifique [11]. Les complications à long terme sont d’ordre neurosensorielles (auditives, visuelles, neurologiques et neuropsychiatriques), esthétiques et locomotrices (amputation, greffe de peau, troubles de croissance des membres liés à des infarctus osseux).

La mortalité du PF s’élève à 25 % (I. Parent du Chatelet, *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2009, n° 46-47). 5 à 20 % de survivants développent les complications du long terme. Les autres guérissent sans séquelle viscérale, mais les syndromes de stress post-traumatique du patient et sa famille sont très fréquents.

Purpura “non fulminans” d’origine bactérienne

Toute bactérie, quelle que soit sa nature, peut être responsable d’un purpura fébrile, soit par son action pathogène directe, soit par la réaction inflammatoire systémique qu’elle entraîne. Les mécanismes sont différents et peuvent s’intriquer : thrombopénie périphérique ou centrale, CIVD, thrombi, embols ou encore vasculite.

Il n’est pas question ici de dresser une liste exhaustive de toutes les bactéries pouvant être à l’origine d’un purpura, mais de rapporter quelques exemples de pathologies associées à un purpura fébrile qui nécessitent un diagnostic rapide.

1. Endocardite infectieuse

Les signes cutanéomuqueux associés aux endocardites infectieuses (EI) sont rares, mais de grande valeur diagnostique.

Les plaques de Janeway correspondent à un purpura maculeux pétéchial survenant sur les paumes et les plantes. Des pétéchies sont parfois retrouvées au niveau conjonctival et de la muqueuse buccale. Ces lésions sont dues à des micro-embols septiques, ce qui explique la positivité de l’examen bactériologique lorsqu’une biopsie cutanée est réalisée [27]. L’histologie révèle des micro-abcès à polynucléaires neutrophiles et une thrombose des vaisseaux dermiques [28].

D’autres lésions cutanées peuvent être associées aux EI : les “faux panaris” d’Osler qui correspondent à des lésions papulonodulaires érythémateuses ou violacées douloureuses, siégeant au niveau de la pulpe des phalanges distales des doigts et des orteils. Ils sont éphémères et n’évoluent jamais vers la suppuration [29].

Les streptocoques et les entérocoques sont responsables de 50 % à 60 % des EI, suivis par *Staphylococcus aureus* responsable de 17 à 30 % des EI. Les bactéries des genres *Chlamydia*, *Coxiella* et *Bartonella* occupent maintenant une place importante parmi les responsables d’EI. Les bactéries du groupe HACEK (*Hæmophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* et *Kingella*) sont impliquées dans 3 % des cas [30, -32].

Deux principales formes cliniques d’endocardites sont décrites sur valves natives : l’EI aiguë, principalement due à *S. aureus*, et l’EI subaiguë, principalement causée par les streptocoques ou les entérocoques. Les lésions cutanées seraient d’origine embolique en cas d’EI aiguë, et résulteraient d’un mécanisme immunologique dans le cas des EI subaiguës [33].

2. Infection gonococcique disséminée

Neisseria gonorrhœæ (NG) est une bactérie à Gram négatif en forme de diplocoques, surtout intracellulaire dans les polynucléaires. Elle provoque

chez l'homme des urétrites aiguës très bruyantes avec écoulement urétral purulent et une dysurie marquée. En l'absence de diagnostic et de traitement, les urétrites à gonocoques peuvent se compliquer d'une dissémination hémotogène. Le tableau associe alors un sepsis, une atteinte articulaire (téno-synovites et arthrites septiques) et des signes cutanés dans 20 % des cas [34].

La symptomatologie dermatologique comporte un purpura maculeux, papuleux ou papulopustuleux, en rapport avec une vasculite septique, prédominant aux membres inférieurs [35]. La présence d'une vasculite nécrosante, hémorragique et vésiculobulleuse a également été rapportée [36].

Les recommandations actuelles préconisent, en cas d'infection gonococcique disséminée, un traitement par ceftriaxone 1 g par jour pendant 7 jours, en IM ou en IV [37].

3. Méningococcémie chronique

Elle se définit comme un syndrome septique d'une durée d'au moins 1 semaine, en l'absence de toute méningite. Le tableau associe fièvre récidivante, oligo- ou polyarthralgies et macules érythémateuses parfois purpuriques. L'évolution est favorable sous antibiothérapie adaptée; mais en l'absence de prise en charge, elle peut conduire au décès [38].

4. Fièvre typhoïde [39]

La fièvre typhoïde est une maladie provoquée par un bacille à Gram négatif de la famille des entérobactéries, *Salmonella enterica* sérotype *Typhi*. Le réservoir de *Salmonella typhi* est strictement humain. La transmission peut être interhumaine par contact direct avec une personne infectée, ou indirect par consommation d'aliments contaminés. La maladie est rare en France métropolitaine (environ une centaine de cas y sont déclarés chaque année), correspondant

pour plus de 80 % d'entre eux à des cas d'importation.

Après une période d'incubation variant de 1 à 3 semaines, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- la phase d'invasion (1^{re} semaine) associe une fièvre élevée d'installation progressive, un syndrome pseudogrippal associé à un tableau de gastro-entérite pouvant simuler une urgence chirurgicale, notamment chez le jeune enfant ;
- la phase d'état (2^e semaine) associe une fièvre qui se maintient en plateau entre 39 et 40 °C et l'émission de selles diarrhéiques (classiquement diarrhées "jus de melon"). Un état somnolent apparaît, et évolue vers une prostration dans les formes graves (*tuphos*).

Durant la phase d'état, deux principales manifestations dermatologiques sont rapportées [40]. La plus fréquente est une éruption de taches rosées lenticulaires au niveau du décolleté, survenant entre le 7^e et le 12^e jour d'évolution et correspondant à des embols septiques dont la culture est souvent positive. Plus rarement, il peut exister un purpura infiltré, parfois pustuleux, siégeant aux extrémités, en rapport avec une vasculite septique.

En l'absence de traitement antibiotique, la typhoïde peut être fatale. Les fluoroquinolones seront utilisées en première intention chez l'adulte (5 à 10 jours), le cotrimoxazole ou l'ampicilline chez l'enfant de moins de 15 ans.

5. Rickettsioses

Les rickettsioses sont des affections dues à l'inoculation chez l'homme de petits bacilles à Gram négatif intracellulaire strict, du genre *Rickettsia*, par des vecteurs divers (tiques, poux, puces). Elles sont séparées en deux groupes :

- le groupe boutonneux comprenant notamment *Rickettsia conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) et *Rickettsia rickettsii*, agent de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses;

- et le groupe typhus comprenant notamment *Rickettsia prowazekii*, agent du typhus épidémique, et *Rickettsia typhi*, agent du typhus endémique [41].

La rickettsiose la plus fréquente en France est la FBM, due à *R. conorii*, transmise par une piqûre de la tique brune du chien. Après une incubation de 4 à 10 jours, la symptomatologie débute bruyamment par un syndrome pseudogrippal avec fièvre élevée. L'exanthème caractéristique se développe 2 à 4 jours après. Il s'agit d'une éruption maculopapuleuse touchant initialement le tronc et les membres, épargnant relativement la face. Les paumes et les plantes sont touchées dans plus de la moitié des cas, constituant un élément diagnostique important [42]. L'examen attentif découvre l'escarre caractéristique (tache noire) au point d'inoculation. Les maculopapules sont parfois purpuriques, surtout aux membres inférieurs, la survenue d'un purpura étant associée aux formes graves avec atteinte systémique (manifestations neurologiques, cardiaques, digestives et hématologiques). Les formes graves sont évaluées à 6 % des cas, et la mortalité dans ces formes est proche de 50 %.

La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, due à *R. rickettsii*, transmis par piqûre de tique, est présente aux États-Unis, au Brésil et en Amérique centrale. La période d'incubation est de 7 jours en moyenne. Les signes généraux sont plus marqués qu'au cours de la FBM [43]. L'éruption est maculopapuleuse, mais devient rapidement purpurique et ecchymotique, parfois nécrotique. Dans les formes les plus sévères, la symptomatologie est celle d'un purpura fulminans [44]. La distribution de l'éruption est la même que dans la FBM, mais commence aux extrémités.

Le traitement des rickettsioses du groupe boutonneux fait appel aux cyclines ou aux quinolones, la doxycycline ayant démontré sa supériorité [42, 45].

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

Conclusion

De nombreuses bactéries peuvent, par divers mécanismes, être responsables d'un purpura. Mais certains syndromes cliniques, liés à des infections bactériennes graves, doivent être rapidement reconnus par le dermatologue, car leur pronostic dépend de la précocité de la prise en charge. Au premier plan se trouve le purpura fulminans qui, en dépit des progrès de la réanimation, conserve une morbi-mortalité élevée.

Bibliographie

1. WATERHOUSE R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*, 1911;1:577-578.
2. ADCOCK DM, BROZNA J, MARLAR RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost*, 1990;16:333-340.
3. CHALMERS E, COOPER P, FORMAN K *et al*. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child*, 2011;96:1066-1071.
4. MARZOUK O, THOMSON AP, SILLS JA *et al*. Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash. *Arch Dis Child*, 1991;66:485-487.
5. BROGAN PA, RAFFLES A. The management of fever and petechiae: making sense of rash decisions. *Arch Dis Child*, 2000;83:506-507.
6. THOMPSON MJ, NINIS N, PERERA R *et al*. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*, 2006;367:397-403.
7. VERMONT CL, DE GROOT R, HAZELZET JA. Bench-to-bedside review: genetic influences on meningococcal disease. *Crit Care*, 2002;6:60-65.
8. HOLLAND PC, THOMPSON D, HANCOCK S *et al*. Calciphylaxis, proteases, and purpura: an alternative hypothesis for the severe shock, rash, and hypocalcemia associated with meningococcal septicemia. *Crit Care Med*, 2002;30:2757-2761.
9. PATHAN N, FAUST SN, LEVIN M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child*, 2003;88:601-607.
10. WONG VK, HITCHCOCK W, MASON WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J*, 1989;8:224-227.
11. VAN DEUREN M, BRANDTZAEG P, VAN DER MEER JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*, 2000;13:144-166.
12. KIRSH EA, BARTON RP, KITCHEN L *et al*. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J*, 1996;15:967-978.
13. LEVY C, DE LA ROCQUE F, COHEN R. Epidemiology of pediatric bacterial meningitis in France. *Med Mal Infect*, 2009;39:419-431.
14. HAUTEKEETE ML, BERNEMAN ZN, BIEGER R *et al*. Purpura fulminans in pneumococcal sepsis. *Arch Intern Med*, 1986;146:497-499.
15. WARNER PM, KAGAN RJ, YAKUBOFF KP *et al*. Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *J Burn Care Rehabil*, 2003;24:119-126.
16. CHILDERS BJ, COBANOV B. Acute infectious purpura fulminans: a 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg*, 2003;69:86-90.
17. BERGOUNIUX J, CRAIU I, DEVICTOR D. Purpura fulminans. *EMC - Pédiatrie - Maladies Infectieuses*, 2010;1-4 [Article 4-215-A-10].
18. KUMAR A, ROBERTS D, WOOD KE *et al*. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 2006;34:1589-1596.
19. 17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). 2008.
20. HARNDEN A, NINIS N, THOMPSON M *et al*. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study. *BMJ*, 2006;332:1295-1298.
21. NADEL S, BRITTO J, BOOY R *et al*. Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. *J Accid Emerg Med*, 1998;15:298-303.
22. WELCH SB, NADEL S. Treatment of meningococcal infection. *Arch Dis Child*, 2003;88:608-614.
23. LECLERC F, LETEURET S, NOIZET O *et al*. Recommandations d'experts de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Conférences d'actualisation 2003, p. 615-630.
24. BROGAN PA, RAFFLES A. The management of fever and petechiae: making sense of rash decisions. *Arch Dis Child*, 2000;83:506-507.
25. ANNANE D, BELLISSANT E, BOLLAERT PE *et al*. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*, 2009;301:2362-2375.
26. CREMER R, LECLERC F, JUDE B *et al*. Are there specific haemostatic abnormalities in children surviving septic shock with purpura and having skin necrosis or limb ischaemia that need skin grafts or limb amputations? *Eur J Pediatr*, 1999;158:127-132.
27. MAESTRE A, MORA A, GUTIÉRREZ F *et al*. Diagnosis: a Janeway lesion and an Osler's node. *Clin Infect Dis*, 2001;32:63-149.
28. PARIKH SK, LIEBERMAN A, COLBERT DA *et al*. The identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Osler's nodes and Janeway lesions of acute bacterial endocarditis. *J Am Acad Dermatol*, 1996;35:767-768.
29. MYLONAKIS E, CALDERWOOD SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*, 2001;345:1318-1330.
30. HOEN B, ALLA F, SELTON-SUTY C *et al*. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*, 2002;288:75-81.
31. DELAHAYE F, GOULET V, LACASSIN F *et al*. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J*, 1995;16:394-401.
32. GOULET V, ETIENNE J, FLEURETTE J *et al*. Caractéristiques épidémiologiques de l'endocardite infectieuse en France. *Presse Med*, 1986;15:1855-1858.
33. DEL GIUDICE P. Manifestations dermatologiques des infections bactériennes systémiques. *EMC - Dermatologie*, 2009;1-7 [Article 98-340-A-10].
34. BELKACEM A, CAUMES E, OUANICH J *et al*. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. *Sex Transm Infect*, 2013;89:613-615.
35. O'BRIEN JP, GOLDENBERG DL, RICE PA. Disseminated gonococcal infection: a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine*, 1983;62:395-406.
36. MASTROLONARDO M, LOCONSOLE F, CONTE A *et al*. Cutaneous vasculitis as the sole manifestation of disseminated gonococcal infection: case report. *Genitourin Med*, 1994;70:130-131.
37. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: WHO, 2001. <http://www.who.int/hiv/pub/sti/en/STIGuidelines2003.pdf> (accessed 19 Mar 2012).
38. HARWOOD CA, STEVENS JC, ORTON D *et al*. Chronic meningococcaemia: a forgotten meningococcal disease. *Br J Dermatol*, 2005;153:669-671.
39. Dossier Fièvre typhoïde. 2012. Direction Générale de la Santé. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. <http://www.sante.gouv.fr/fevre-typhoide.html>.
40. MARZANO AV, MERCOGLIANO M, BORCHI A *et al*. Cutaneous infection caused by *Salmonella typhi*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003;17:575-577.
41. RAOULT D, ROUX V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*, 1997;10:694-719.
42. BOTELHO-NEVERS E, ROVERY C, RICHET H *et al*. Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. *J Antimicrob Chemother*, 2011;66:1821-1830.
43. BOTELHO-NEVERS E. Rickettsioses et ehrlichioses. *EMC - Dermatologie*, 2014;9:1-9.
44. MCGINLEY-SMITH DE, TSAO SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:363-392.
45. HOLMAN RC, PADDOCK CD, CURNS AT *et al*. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis*, 2001;184:1437-1444.

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



dans cet article.

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

Purpuras fébriles non infectieux

RÉSUMÉ : Les purpuras fébriles de cause non infectieuse s'inscrivent dans des pathologies de déterminisme immunologique pour la plupart, comprenant les vascularites, les toxidermies médicamenteuses sévères (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson), le syndrome d'activation macrophagique, ou une hémopathie qui doit être recherchée systématiquement. Les vascularites cutanées sont fréquemment révélées par un purpura plus ou moins fébrile.

Les causes les plus fréquentes sont le purpura rhumatoïde, certains médicaments, des affections auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde notamment), ou une gammopathie monoclonale. Le purpura fébrile peut faire partie, bien qu'au second plan, de l'expression des vascularites des plus gros vaisseaux (périartérite noueuse, maladie de Wegener, maladie de Churg et Strauss, maladie de Horton notamment). Un purpura fébrile peut s'intégrer dans le tableau d'un syndrome d'activation macrophagique nécessitant un traitement urgent. Des toxidermies sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le DRESS, peuvent comporter dans leur expression clinique un purpura fébrile.



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, CHU Nord,
MARSEILLE.

Les purpuras fébriles de cause non infectieuse s'inscrivent dans des pathologies diverses, de déterminisme immunologique, comprenant les vascularites, les toxidermies médicamenteuses sévères (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson), le syndrome d'activation macrophagique, le purpura thrombotique thrombocytopénique, les formes graves de la maladie de Still de l'adulte, ou bien sûr une hémopathie.

Vascularites

1. Présentation clinique

Le purpura est un signe clinique cardinal des vascularites cutanées. Il s'associe généralement à d'autres lésions, les vascularites prenant souvent, au plan cutané, un aspect polymorphe. Les lésions associées sont des nodules dermiques plus ou moins profonds à rechercher particulièrement sur les trajets vasculaires des membres, un livedo (touchant typiquement les membres inférieurs), des nécroses (*fig. 1*) plus ou moins étendues



FIG. 1: Purpura nécrotique.



FIG. 2: Purpura vésiculobulleux.

avec décollement bulleux et aspect noirâtre en bordure, des papulonodules d'allure urticarienne fixes et peu prurigineux, des vésicules hémorragiques (*fig. 2*). Au cours des vascularites, le purpura est pal-

pable, de diamètre allant d'un millimètre à plusieurs centimètres. En fonction du type de vascularite et au cours des poussées évolutives, le purpura s'accompagne de signes systémiques, notamment de fièvre plus ou moins élevée, mais aussi d'arthralgies, de myalgies, d'altération de l'état général, d'anorexie. Une vasculite est donc à évoquer systématiquement face à un purpura fébrile.

Les vasculites cutanées touchent principalement les veinules postcapillaires. Au plan microscopique, l'aspect est celui d'une vasculite leucocytoclasique touchant les vaisseaux de petit calibre, avec infiltrat de polynucléaires neutrophiles, leucocytoclasie, nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux et extravasation d'hématies. La fièvre peut accompagner les poussées, de manière variable et souvent modérée.

2. Les étiologies

● Les étiologies des vasculites cutanées sont variées :

– médicamenteuses (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiépileptiques, interféron [liste non exhaustive]);
– infectieuse (hépatite B, hépatite C [association classique à une cryoglobulinémie], infection par le VIH, parvovirus B19, CMV parmi les causes les plus fréquentes).

● Les vasculites cutanées peuvent s'intégrer dans l'expression des pathologies auto-immunes de type connectivite, principalement le lupus érythémateux systémique, mais aussi la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren.

● Elles peuvent également s'observer plus rarement comme manifestation révélatrice de cancers ou de récurrence de pathologies néoplasiques, ou d'hétopathies (leucémies, syndromes myélo-dysplasiques, lymphomes, myélomes, maladie de Waldenström).

● Elles peuvent être associées à des entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

● Dans près de la moitié des cas cependant, les vasculites cutanées sont idiopathiques.

Le traitement des vasculites cutanées repose, dans les formes modérées, sur les dermocorticoïdes, plus ou moins associés aux antihistaminiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à écarter formellement. L'indication d'un traitement par corticothérapie générale (1 mg/kg/j), progressivement diminuée sur quelques semaines, est à réserver aux formes sévères, extensives, nécrotiques. Des molécules épargnant les corticoïdes ont fait la preuve de leur efficacité: méthotrexate, cyclophosphamide, dapsonne.

● Le purpura fébrile peut également être une des manifestations révélatrices de vasculites plus caractérisées au plan d'entités propres.

>>> La vasculite à IgA (purpura de Henoch-Schönlein ou purpura rhumatoïde) est une vasculite à IgA touchant l'adulte et l'enfant. C'est la plus fréquente des vasculites systémiques chez l'enfant. Elle est beaucoup plus rare chez l'adulte. La classification de 2012 a défini cette vasculite comme une vasculite à IgA (principalement IgA1) touchant les petits vaisseaux. Les manifestations dermatologiques sont principalement un purpura palpable, symétrique, localisé surtout au niveau des zones de flexion telles que les membres inférieurs (fig. 3).

Chez l'adulte, ce purpura peut être nécrotique ou hémorragique. Sa caractéristique particulière est d'être récidivante, surtout chez l'adulte. S'y associent des arthralgies (arthrites véritables rares) dans à peu près 2/3 des cas. Ces arthralgies touchent principalement les genoux et les chevilles. La fièvre accompagne souvent les poussées. Des myalgies peuvent



FIG. 3 : Vasculite à IgA.

être observées, sans élévation des CPK. L'atteinte digestive est fréquente (2/3 des cas). Elle se manifeste par des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements. Des hémorragies digestives (méléna, rectorragies) sont plus rares, mais traduisent des formes plus sévères.

Dans les formes les plus sévères, des complications avec invaginations, infarctus ou perforations sont possibles. L'atteinte rénale caractérise enfin le purpura rhumatoïde. Elle est inconstante. Sa gravité est variable. En règle générale, elle est peu sévère chez l'enfant, parfois plus sévère chez l'adulte. L'hématurie microscopique est la manifestation la plus précoce. Il s'agit d'une néphropathie à IgA. L'insuffisance rénale peut être observée dans les formes les plus sévères, surtout chez l'adulte. D'autres manifestations ont été rapportées au niveau d'autres organes (myocardite, orchite, atteinte ophtalmologique, atteinte du système nerveux central). Chez l'enfant, les poussées sont généralement uniques, mais chez l'adulte, la vasculite à IgA tend à adopter un caractère récidivant dans 20 % des cas.

Le traitement dépend de la gravité. Dans les formes modérées, de simples mesures symptomatiques s'imposent

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

(repos, antalgiques, en évitant formellement les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Dans les formes plus évolutives, la colchicine, la dapsone ont été proposées avec des efficacités variables, particulièrement dans les formes récidivantes. En cas d'atteinte systémique, les corticoïdes par voie générale (sans efficacité particulière sur le purpura) ont été proposés, essentiellement pour soulager les manifestations rhumatologiques. L'intérêt d'une corticothérapie générale précoce à visée préventive au niveau néphrologiques n'a pas été formellement démontré. Les études randomisées sont très peu nombreuses dans la littérature. En cas d'atteinte sévère, notamment rénale, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine A et le cyclophosphamide ont montré leur efficacité, de même que – plus récemment – le rituximab.

>>> Des vasculites systémiques touchant des vaisseaux de moyen calibre peuvent également s'exprimer par un purpura fébrile.

>>> La périartérite noueuse systémique s'exprime, au plan dermatologique, par un purpura palpable associé le plus souvent à un livedo et à des nodules hypodermiques le long des trajets vasculaires. S'y associent parfois des nécroses cutanées. Les manifestations cutanées ne sont pas constantes, observées dans 50 % des cas.

Au plan microscopique, la périartérite noueuse est caractérisée par une vascularite touchant les vaisseaux de moyen calibre, avec leucocytoclasie, nécrose fibrinoïde de la média vasculaire. Des anévrismes et des thromboses peuvent également s'observer dans des lésions plus évolutives et plus anciennes.

Les manifestations systémiques associent, au moment des poussées, une altération de l'état général, de la fièvre, des arthralgies et myalgies intenses et diffuses. La présentation peut alors être celle d'un purpura fébrile. La gravité

de la périartérite noueuse vient de ses localisations viscérales potentielles : neurologiques (multinévrites sensitivomotrices, rénales [néphropathies vasculaires pouvant entraîner une insuffisance rénale], cardiaques [vasculites des artères coronaires, cardiomyopathies], digestives [hémorragies, perforations]). Le système nerveux central peut également être touché dans les formes les plus sévères. Le traitement repose – en l'absence d'infections associées, notamment d'hépatite B – sur une corticothérapie par voie générale à fortes doses urgente, en décroissance progressive sur plusieurs mois. Dans les formes les plus sévères, les corticoïdes sont associés aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide principalement).

>>> L'angéite de Churg et Strauss est une vascularite granulomateuse touchant les vaisseaux de petit calibre. Au plan clinique, elle se manifeste initialement par des signes respiratoires (asthme sévère). Dans un deuxième temps, les signes plus généraux surviennent, avec notamment un purpura vasculaire fébrile au moment des poussées, répondant, au plan anatomopathologique, à une vasculite leucocytoclasique ; des nodules sont plus rares, et correspondent à une vasculite nécrosante artériolaire avec granulome extravasculaire riche en éosinophiles. Au plan biologique, l'angéite de Churg et Strauss est caractérisée par une éosinophilie quasi constante, souvent supérieure à 1500/mm³.

D'autres manifestations systémiques font la gravité, avec l'atteinte pulmonaire, de cette vascularite rare : atteinte du système nerveux périphérique, atteinte gastro-intestinale souvent grave, atteinte cardiaque. Le traitement repose sur la corticothérapie générale à fortes doses associée à des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, rituximab).

>>> La granulomatose de Wegener touche l'adulte d'âge moyen. Elle est caractérisée par l'association d'une

atteinte ORL souvent sévère, d'une atteinte pulmonaire et d'une atteinte rénale. Les manifestations cutanées sont fréquentes, mais non constantes, parfois révélatrices. Le purpura est la manifestation la plus fréquente. Il s'associe à des nodules sous-cutanés douloureux, des lésions vésiculeuses, des lésions ulcérées à type de *pyoderma gangrenosum*. Ici encore, le purpura est fébrile au moment des poussées.

Au plan microscopique, on observe une vasculite leucocytoclasique, parfois associée à un granulome inflammatoire. Ce granulome nécrotique est plus fréquemment observé dans les atteintes viscérales que dans les atteintes cutanées. Les manifestations ORL débutent par une sinusite, les manifestations pulmonaires font avec l'atteinte rénale la gravité de la maladie (toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie). L'atteinte rénale se caractérise par une glomérulonéphrite extracapillaire conduisant, en l'absence de traitement rapide, à une insuffisance rénale.

Au plan biologique, la granulomatose de Wegener est caractérisée par la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (c-ANCA). Ces ANCA ne sont pas pathognomoniques ni constants au cours de la granulomatose de Wegener. Le traitement repose, ici aussi, sur l'association corticothérapie générale et immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine dans le traitement d'entretien). Plus récemment, le mycophénolate mofétil a montré son efficacité.

Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) a été décrit pour la première fois en 1952. Il s'agit d'une pathologie rare mais grave, potentiellement mortelle en l'absence de traitement rapide. Le SAM est caractérisé par la prolifération incontrôlée de lymphocytes T et de

macrophages bénins, infiltrant certains tissus, principalement la moelle osseuse, avec phénomènes d'hémato-phagocytose. Les signes dermatologiques sont souvent au premier plan.

Les formes associées à des immunodéficits constitutionnels sont rares (lymphohistiocytose familiale, syndrome de Chediak-Higashi, syndrome de Griscelli). Les formes secondaires ou réactionnelles sont beaucoup plus fréquentes. Elles sont associées à des processus infectieux, néoplasiques ou à des pathologies systémiques auto-immunes. Les causes infectieuses sont essentiellement, dans plus de la moitié des cas, des causes virales avec, en première ligne, les virus du groupe herpès (*Herpes simplex virus*, EBV, CMV, virus varicelle/zona, HHV-6 et 8), mais aussi d'autres virus, au premier plan desquels le VIH. Les infections bactériennes sont beaucoup moins fréquentes (15 % des causes infectieuses) avec, au premier rang, des bactéries intracellulaires (mycobactéries, mycoplasme, leptospires, rickettsies). Les pyogènes ont également été identifiés dans certains cas de SAM. Les causes parasitaires et

fongiques sont beaucoup plus rares. Les causes néoplasiques rentrent dans 30 % des cas des SAM. Il peut s'agir d'un cancer solide en phase métastatique ou initiale. Beaucoup plus fréquemment, les SAM sont associés à une hémopathie (lymphomes 20 % des cas, essentiellement de type T). Des myélodysplasies, leucémies aiguës ou chroniques ou syndrome myéloprolifératif ont également été rapportés. Parmi les causes auto-immunes, le lupus érythémateux systémique, l'arthrite juvénile et la maladie de Still de l'adulte sont les plus fréquents.

Les signes dermatologiques sont polymorphes, avec une éruption cutanée à type de rash morbilliforme, parfois purpurique (**fig. 4**), dans les formes les plus sévères, notamment avec thrombopénie. S'y associent une fièvre élevée (39 à 40 °C), une altération profonde de l'état général, des signes digestifs, neurologiques, pulmonaires et, dans les formes les plus évolutives, une défaillance multiviscérale, avec un syndrome hémorragique lié, d'une part, à l'hémophagocytose et, d'autre part, à un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

Un syndrome tumoral est associé avec hépatosplénomégalie, adénopathies périphériques et profondes. Le diagnostic repose sur la biologie montrant une thrombopénie, une anémie et une leucopénie. Une hypofibrinogénémié avec parfois coagulation intravasculaire disséminée sont observées dans les formes sévères. Il existe une hypertriglycéridémie majeure, une hyperferritinémie et une cytolysé hépatique parfois importante. Le myélogramme est l'examen diagnostique par excellence, montrant une moelle riche, infiltrée par des histiocytes et des macrophages bénins, et surtout une hémophagocytose.

Le traitement du SAM est une urgence. Dans les formes réactionnelles, en attendant un diagnostic infectieux précis, un traitement large urgent devra être mis en place, associant des antiviraux, en particulier des antiherpétiques et des antibactériens. Ce traitement anti-infectieux permet d'associer le traitement immunosuppresseur de référence. En cas d'hémopathie, une chimiothérapie sera urgente. Le traitement des manifestations liées à l'hémato-phagocytose associe, selon les protocoles, une corticothérapie par voie générale, des immunoglobulines intraveineuses, la ciclosporine.

Toxidermies médicamenteuses

1. DRESS syndrome

Le *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) est une manifestation rare, plus ou moins sévère, de toxidermie médicamenteuse. Cette réaction est caractérisée par un rash fébrile papulo-nodulaire (**fig. 5**) parfois purpurique, associé à une éosinophilie et à des signes d'atteintes viscérales. La réactivation de l'HHV-6 est considérée également comme un élément composant cette entité. Les médicaments les plus fréquemment en cause



FIG. 4 : Syndrome d'activation macrophagique.

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques



FIG. 5 : DRESS syndrome.

sont principalement les antiépileptiques l'allopurinol, la lamotrigine, la sulfasalazine, le phénobarbital, mais aussi les antirétroviraux (névirapine, abacavir). D'autres molécules sont rapportées, de manière beaucoup plus rare, notamment la dapsonne. La symptomatologie débute typiquement 3 semaines à 3 mois après le début du traitement responsable. Il s'agit d'un tableau sévère, avec fièvre très élevée (39 à 40 °C) associée à un rash maculopapuleux, prurigineux et purpurique par endroits. Un œdème facial a été également rapporté. Dans les formes les plus sévères, la symptomatologie évolue vers une érythrodermie œdémateuse et purpurique. Des localisations muqueuses avec ulcérations buccales, chéilite sont parfois associées.

Au plan général, l'état général est altéré avec douleurs diffuses. L'examen clinique note une hépatosplénomégalie. Au plan biologique, l'élément le plus caractéristique est l'existence d'une éosinophilie élevée, associé parfois à une leucocytose au sein de laquelle on note des lymphocytes atypiques. Une thrombopénie et une anémie peuvent également être notées. Une cytolysé hépatique associée à une cholestase est observée dans 70 % des cas, une néphrite interstitielle est plus rare, de même qu'une pneumonie lésionnelle,

une myocardite, une encéphalite, des atteintes digestives. Un syndrome d'activation macrophagique est rare également, mais vient aggraver le pronostic.

L'arrêt du traitement responsable est la mesure la plus urgente à mettre en œuvre. Cependant, l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas fréquemment d'une régression rapide de la symptomatologie, et un traitement est nécessaire. Au plan anatomopathologique, le DRESS syndrome est caractérisé par un infiltrat lymphocytaire cutané superficiel, périvasculaire, dense et diffus au sein duquel les éosinophiles sont souvent notés. Il n'y a pas de nécrose kératinocytaire. Le traitement dépend de la gravité de la symptomatologie. Dans les formes modérées, des dermocorticoïdes associés à des émoullients et à des antihistaminiques sont suffisants. Dans les formes sévères (cytolysé hépatique significative, atteinte rénale, atteinte pulmonaire, atteinte cardiaque ou syndrome d'activation macrophagique), la corticothérapie générale (1 mg/kg/j) est indispensable. Dans les formes extrêmement sévères, l'association d'immunoglobulines intraveineuses à la corticothérapie générale est indiquée. Dans les formes avec signes majeurs de réactivation virale, une association à un antiviral par voie intraveineuse est recommandée.



FIG. 6 : Bulle, nécrose et purpura en périphérie: syndrome de Stevens-Johnson.

2. Syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) est une toxidermie potentiellement sévère par son risque d'évolutivité en syndrome de Lyell. À la différence de l'érythème polymorphe typique post-viral, en général herpétique, avec cocardes typiques concentriques de moins de 3 cm de diamètre, bien limitée, à disposition symétrique et acrale, les lésions du SSJ sont faites de pseudo-cocardes avec des bords mal limités et une zone centrale nécrotique, bulleuse, entourée de lésions purpuriques, peu œdémateuses (*fig. 6*). Ces cocardes atypiques sont à prédominance tronculaire, mais peuvent être diffuses.

L'éruption, souvent purpurique, est fébrile. La biopsie montre une nécrose kératinocytaire large et étendue.

Purpura thrombotique thrombocytopenique

Le purpura thrombotique thrombocytopenique associe une anémie hémolytique, une insuffisance rénale, des troubles neurologiques, une fièvre et un purpura. Il s'agit d'une entité grave dans des contextes étiologiques variés (maladies auto-immunes, grossesse, patho-

logies néoplasiques, transplantation médullaire, prise de certains médicaments, particulièrement de chimiothérapie, hypertension artérielle maligne). Les formes idiopathiques représentent à peu près la moitié des cas. Le purpura fébrile fait partie de la symptomatologie polymorphe de cette entité grave. La gravité est liée à la thrombocytopénie mais également aux occlusions vasculaires, artériolaires et capillaires diffuses. Le traitement est une urgence, et repose sur les échanges plasmatiques. Plus récemment, la corticothérapie générale et le rituximab ont permis d'améliorer le pronostic.

Maladie de Still de l'adulte : formes graves

La maladie de Still de l'adulte a été décrite en 1971. Elle est analogue à la maladie de Still de l'enfant bien que beaucoup plus rare. Il s'agit d'un syndrome auto-inflammatoire rare, associant fièvre, rash cutané saumoné, arthrite, hépatosplénomégalie et sérite. La pathogénie de la maladie de Still de l'adulte n'est pas encore connue. Une

prédisposition génétique est cependant suspectée. Plusieurs cytokines proinflammatoires seraient suspectés comme impliqués dans la pathogénie : interleukine 1, interleukine 6, interleukine 18, *macrophage colony-stimulating factor*, interféron gamma et *Tumor necrosis factor* (TNF).

Les signes cliniques sont associés à des anomalies biologiques incluant principalement une leucocytose avec élévation des neutrophiles, des anomalies du bilan hépatique et des taux élevés de ferritine. Le pronostic est en général bon, mais il existe des formes graves par l'association, dans l'évolution, à un syndrome d'activation macrophagique ou à un purpura thrombotique thrombocytopénique, ou à une coagulation intravasculaire disséminée. Dans la symptomatologie de ses formes graves, un purpura fébrile est donc fréquemment retrouvé. Le traitement de ces formes graves de maladie de Still de l'adulte fait appel à des inhibiteurs du récepteur à l'IL1 (anakinra) et plus récemment à des anti-TNF, des inhibiteurs du récepteur à l'IL6 (tocilizumab) ainsi qu'au rituximab (anti-CD20).

Hémopathies

Un purpura fébrile peut enfin révéler une hémopathie (leucose principalement).

Pour en savoir plus

- GEORGE JN, AL-NOURI ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012;2012:604-609.
- FERNANDO SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol*, 2014;55:15-23.
- AUDEMARD-VERGER A, PILLEBOUT E, GUILLEVIN L *et al.* IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev*, 2015;14:579-585.
- EFTHIMIOU P, KADAVATH S, MEHTA B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*, 2014;33:305-314.

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

L'immunité innée en dermatologie : une "vieille dame" redécouverte et rajeunie

RÉSUMÉ : L'immunité innée est une première ligne de défense ancienne, non-spécifique, faite de diverses barrières et d'éléments peu spécifiques, mais très rapidement mobilisable qui permet la mise en place d'une défense tout à fait efficace avant que l'immunité adaptative, plus performante et plus spécifique, puisse se mettre en place.

Son importance est actuellement en pleine redécouverte, et ses mécanismes commencent à être nettement mieux identifiés, en particulier les récepteurs aux signaux de "danger" (TLR et NLR), la machinerie intracellulaire (signalosome) et les divers éléments de la réaction effectrice incluant les peptides antimicrobiens. Comme toutes les zones frontières avec le milieu extérieur, la peau a mis en place une immunité innée très efficace qui fait intervenir notamment les kératinocytes, et qui est en équilibre délicat avec le microbiome cutané commensal en particulier le bactériome. Des anomalies de cette immunité innée sont de plus en plus souvent mises en évidence dans des affections cutanées inflammatoires, en lien notamment avec des anomalies qualitatives et quantitatives du microbiome cutané. La manipulation de l'immunité innée cutanée, tant à la hausse qu'à la baisse, représente une voie de recherche importante et riche d'espoirs.



→ O. DEREURE
Hôpital Saint-Éloi,
CHU de MONTPELLIER.

L'immunité innée est probablement apparue très en amont de sa partenaire adaptative, beaucoup plus spécifique et efficace mais qui nécessite un temps de réaction nettement plus important, ce qui représente un danger non négligeable en cas d'agression par un pathogène virulent. L'immunité innée, première ligne de défense non-spécifique mais très rapidement mobilisable, permet la mise en place d'une défense tout à fait efficace pendant ce laps de temps, même si elle est effectivement moins performante que l'immunité adaptative. Dans certains cas, elle représente même la seule ligne de défense mise en route par l'organisme car suffisamment efficace en cas d'agression, ne nécessitant pas la mise en place de mécanisme spécifique nettement plus complexe.

Cette immunité innée est basée sur la reconnaissance de "profils" moléculaires partagés par un certain nombre d'agents pathogènes, profils encore appelés *patterns* reconnus par des récepteurs spécifiques. Dans d'autres situations, ces *patterns* moléculaires sont en fait exprimés par les cellules de l'hôte lui-même, quand ces cellules doivent être éliminées. Les premières descriptions de l'immunité innée remontent à 1884 et à la définition du système réticulo-endothélial, en fait constitué de cellules dendritiques, par le microbiologiste russe E. Metchnikoff qui avait déjà largement soupçonné l'importance de ce système.

Après avoir très longtemps été éclipsés par l'étude de l'immunité adaptative,

l'intérêt porté à ces mécanismes innés et la description des mécanismes moléculaires en cause ont littéralement explosé au cours des 10 dernières années. Ainsi, le lien entre immunité innée, immunité adaptative, microbiome intestinal ou cutané et un certain nombre d'affections notamment inflammatoires a été redéfini, dessinant un schéma complexe d'où émergent des cibles thérapeutiques potentielles tout à fait intéressantes dont certaines ont déjà été exploitées [1].

Mécanismes de l'immunité innée cutanée

L'immunité innée associe des acteurs et des mécanismes très divers, tant "statiques" ou permanents – représentés par toute une série de barrières physique (couche cornée), chimique (acidité cutanée relative, film hydrolipidique, peptides antimicrobiens naturels) et biologique (occupation des niches écologiques par des bactéries commensales peu agressives) – que "dynamiques" – intermittents et agissant sur stimulation qui permettent la mise en place en quelques minutes ou au plus en quelques heures de mécanismes de défense à la suite d'une agression. Ce mécanisme "dynamique", activé "à la demande" s'organise en trois temps (fig. 1) [1-4] : – identification de l'agression,

– transmission du signal d'alarme généré par cette identification via un mécanisme intracellulaire complexe, – puis étape de réaction afin de se débarrasser de l'agresseur ou tout au moins de réduire sa dangerosité en attendant la mise en place nettement plus lente d'une immunité adaptative plus spécifique et plus efficace.

Ce processus repose sur un certain nombre de cellules (cellules épithéliales notamment kératinocytes et sébocytes, endothéliocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes NK, macrophages et autres cellules dendritiques telles que les cellules de Langerhans) et sur des molécules spécialisées jouant un rôle soit dans la détection de l'agression, soit dans l'étape de réaction notamment lipides plus ou moins complexes, cytokines, peptides antimicrobiens, etc.

L'élément déclenchant peut être le fait d'agents exogènes extérieurs à l'organisme agressé, le plus souvent des agents infectieux (bactéries, virus, champignons, parasites) mais également de cellules mortes ou en voie de destruction appartenant à l'organisme agressé et dont la disparition est souhaitable pour diverses raisons. Enfin, l'immunité innée peut être activée par une situation de stress au sens biochimique du terme. Elle met en jeu une machinerie

assez complexe de récepteurs primitifs apparus tôt au cours de l'évolution des espèces, et qui ne se sont ensuite pas beaucoup modifiés appelés "récepteurs de reconnaissance de profils" (en fait de profils moléculaires pathogènes) qui sont donc stimulés par des *patterns* moléculaires associés aux agents agresseurs, ou aux situations considérées comme pathogènes par l'organisme qui exprime ces récepteurs; ces récepteurs sont essentiellement situés sur les membranes cellulaires, soit la membrane plasmique externe, soit les membranes intracellulaires.

L'étape intermédiaire de transmission du signal d'alarme met en activité une machinerie intracellulaire complexe dont les différents acteurs sont réunis sous le nom de **signalosome** qui se confond pratiquement avec l'inflammasome impliqué notamment dans les maladies auto-inflammatoires. Ce signalosome implique la participation d'un certain nombre d'intermédiaires intracellulaires, et aboutit finalement à l'activation de facteurs de transcription nucléaire, notamment à la molécule NF-κB très impliquée dans les voies inflammatoires.

Ces facteurs de transcription modulent le profil transcriptomique de la cellule ayant identifié le signal d'alarme, ce qui aboutit à l'étape effectrice ou de réaction qui peut être soit une réaction inflammatoire pouvant éventuellement aboutir à l'apoptose des cellules agressées mais aussi à l'expression de molécules dites de costimulation permettant l'activation de l'immunité adaptative, l'activation de cellules effectrices (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes NK, macrophages), soit à la production de diverses molécules de défense telles que cytokines, chémokines et antibiotiques naturels. Tous ces mécanismes s'effectuent sans aucune recombinaison de l'ADN, ce qui explique qu'ils ne peuvent générer de cellules mémoires, contrairement à l'immunité adaptative dont la mémoire

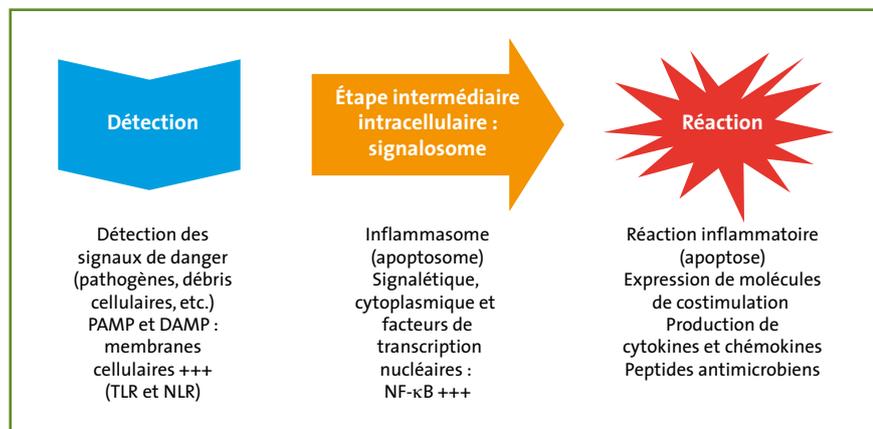


FIG. 1 : Organisation générale de l'immunité innée.

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

est essentiellement basée sur la recombinaison des gènes codant pour les divers récepteurs membranaires aux antigènes.

Les signaux d'alarmes, reconnus et identifiés comme tels par les cellules impliquées dans l'immunité innée, sont globalement de deux groupes principaux :

– **les patterns moléculaires associés aux agents pathogènes**, qui sont en réalité des motifs biochimiques souvent assez simples, exprimés et partagés par un groupe de micro-organismes et appelés PAMP (*Pathogen-associated molecular patterns*), d'une part ;

– **les patterns moléculaires associés aux dangers ou DAMP** (*Danger-associated molecular patterns*), d'autre part. Ces derniers profils correspondent, là encore, à des motifs biochimiques caractéristiques de certaines molécules intracellulaires (fragment d'ADN, protéine S100, ADP, ARN messagers, protéine de choc thermique, etc.) et libérés par les cellules de l'hôte quand ces dernières ont été lésées par divers mécanismes tels nécrose, stress oxydatif, inflammation tissulaire, formation de cristaux, etc. L'activation de l'immunité innée par ces débris cellulaires est un mécanisme tout à fait normal et physiologique qui contribue à l'homéostasie et à la réparation tissulaire, mais qui se produit parfois de façon induite et avec des effets adverses. Il faut noter que l'exposition de la peau aux UVB et à certains agents chimiques peut déclencher une réponse parfois inappropriée de l'immunité innée cutanée, notamment en raison de l'activation des kératinocytes qui sont très sensibles à ces signaux d'alarme.

Ces signaux d'alarmes sont donc détectés par des récepteurs cellulaires spécifiques de ces motifs biochimiques de "danger", appelés récepteurs de reconnaissance de profils (*Pattern recognition receptors* [PRR]). Ces récepteurs sont globalement de deux grands types : *Toll-like receptors* (TLR) présents sur les membranes (membrane plasmique ou mem-

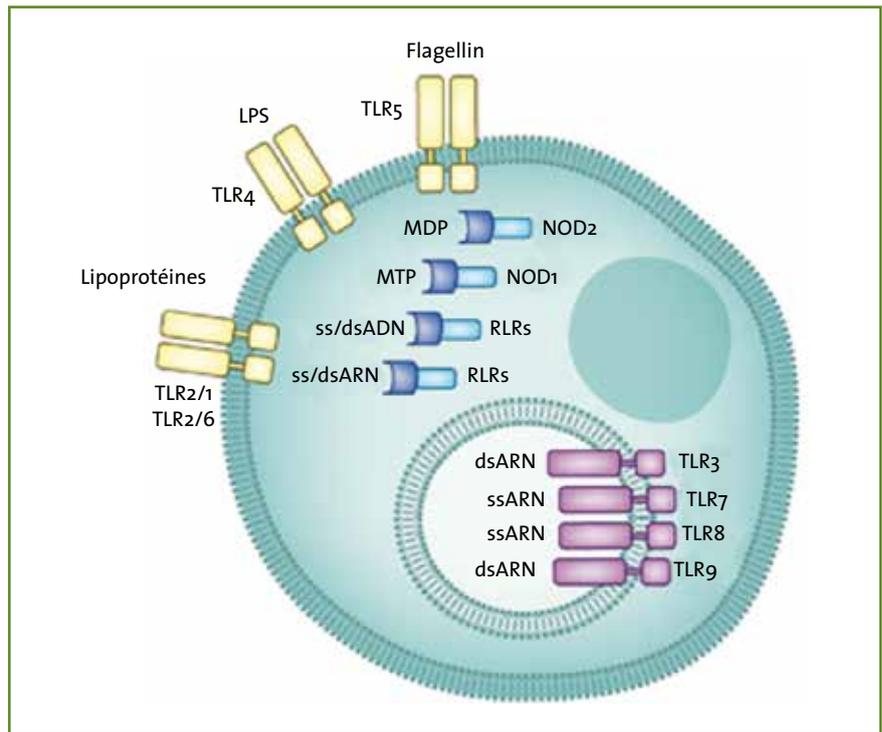


Fig. 2 : Récepteurs TLR et NLR aux signaux d'alerte (d'après Modlin RL. *J Invest Dermatol*, 2012).

branes endocellulaires des lysosomes ou des endosomes), mais également récepteurs de type NLR (*NOD-like receptors*) situés quant à eux dans le cytosol cellulaire (fig. 2).

>>> Les **TLR** sont des protéines transmembranaires contenant de nombreux motifs répétés dans leur partie extracellulaire et une portion intracellulaire cytoplasmique tout à fait homologue à celle du récepteur à l'interleukine 1 [2]. Nommés par analogie aux récepteurs homologues de la drosophile, ils sont situés sur les membranes externes ou internes dans différents compartiments sous-cellulaires spécifiques à chaque type de TLR. Cette répartition tout à fait précise facilite la détection des pathogènes microbiens, mais empêche également l'activation inadéquate des TLR de réponse à ces micro-organismes par des molécules endocellulaires qui pourraient partager des motifs communs avec des ligands microbiens mais qui

ne peuvent pas avoir accès à ces récepteurs dans des conditions normales. Ces récepteurs sont des monomères ou des homo-, ou encore des hétéro-dimères. Plus de dix sous-types de TLR ont été identifiés à ce jour, chacun d'entre eux étant adapté à un sous-type différent de profil moléculaire associé aux agents pathogènes et donc à différentes catégories de micro-organismes, comme par exemple le TLR2 reconnaissant les lipoprotéines des bactéries tant Gram positif que Gram négatif, le TLR3 reconnaissant l'ARN double brin de certains virus, le TLR5 spécifique de la flagelline bactérienne et les TLR7 et 8 reconnaissant l'ARN viral simple brin, etc.

La liaison entre ces récepteurs et les PAMP correspondants active une voie de signalétique intracellulaire qui aboutit en général au facteur de transcription NF- κ B qui modifie l'activité de gènes codant pour des cytokines proinflammatoires, des chémokines, des molé-

cules d'adhésion, etc. En fonction de la cellule qui les exprime, le résultat peut être une différenciation des cellules dendritiques, des macrophages, des lymphocytes T, NK, une activation des polynucléaires neutrophiles, la production d'interleukine 10, d'interleukine 15, 12, 23, d'interféron, de peptides antibactériens, etc.

En dehors de la détection des motifs biochimiques des micro-organismes dans des compartiments bien distincts (endosome pour virus et bactéries intracellulaire, surface cellulaire pour les pathogènes externes ou les PAMP relargués dans l'espace intercellulaire par des agents intracellulaires), les récepteurs TLR régulent également la phagocytose en favorisant la fusion entre les endosomes et le compartiment lysosomal, en induisant l'expression de gènes associés à la phagocytose, notamment de récepteurs de types "éboueurs" et enfin en régulant le *processing* (transformation) et la présentation des antigènes microbiens par les cellules dendritiques. Ce dernier mécanisme aboutit *in fine* à la différenciation des lymphocytes T, et on voit bien dans ce dernier exemple les liens entre immunité innée et immunité adaptative.

Un des résultats les plus importants de l'activation de ces récepteurs est donc l'induction d'une activité antimicrobienne directe qui représente dans ce cas l'étape effectrice finale de l'immunité innée via surtout production de l'interleukine 15 (qui d'ailleurs induit l'hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D3) et de diverses cytokines proinflammatoires notamment le TNF α , de chimiokines, de peptides antimicrobiens naturels et du récepteur à la vitamine D, l'association vitamine D/récepteur déclenchant la production de peptides antimicrobiens par un mécanisme en "cascade". Enfin, il peut s'agir du déclenchement d'une activité antivirale, surtout par production d'interférons de type 1.

Comme mentionné ci-dessus, cette étape effectrice finale permet également d'activer l'immunité adaptative par le biais des cellules dendritiques et des lymphocytes.

>>> Les récepteurs de type **NOD-like** (*Nucleotide-binding oligomerization domain*) ne sont pas des récepteurs membranaires comme les TLR mais cytoplasmiques. Ils partagent toutefois de fortes homologues avec les récepteurs TLR avec notamment des motifs répétés riches en leucines. Deux principaux sous-titres existent, NOD1 et NOD2, qui reconnaissent des composants de la paroi bactérienne (l'acide D-glutamyl-meso-diaminopimelique pour NOD1, muramyl dipeptide pour le NOD2). La stimulation des NLR par ces PAMP d'origine bactérienne aboutit à l'activation d'un important complexe protéique intracellulaire bien connu désigné actuellement sous le nom d'**inflammasome**. L'activation de ce complexe aboutit à la stimulation d'enzymes protéolytiques intracellulaires de type caspases qui vont cliver et activer un certain nombre de cytokines au premier rang desquels l'interleukine 1 bêta dont les

propriétés proinflammatoires sont bien connues. Il est intéressant de noter que ces récepteurs NLR représentent la cible principale des adjuvants contenus dans les vaccins antibactériens et antiviraux.

Parmi les acteurs de la phase effectrice de la réponse immunitaire innée, les **peptides antimicrobiens** commencent à être de mieux en mieux connus, et leur rôle s'avère primordial dans l'immunité innée cutanée (**fig. 3**) [3]. Ils sont sécrétés par les kératinocytes, les mastocytes, les sébocytes, les polynucléaires neutrophiles mais également les glandes eccrines, de façon différentielle selon l'état cutané, normal ou inflammatoire. Certains peptides antimicrobiens sont assez paradoxalement libérés par des bactéries commensales qui s'opposent ainsi à la colonisation des niches écologiques qu'elles occupent par des bactéries plus agressives.

Ces peptides sont souvent produits en permanence, de façon constitutive, mais leur production augmente nettement en cas d'apparition d'un signal de danger. Ils peuvent avoir un rôle anti-infectieux direct contre les pathogènes. Ils se

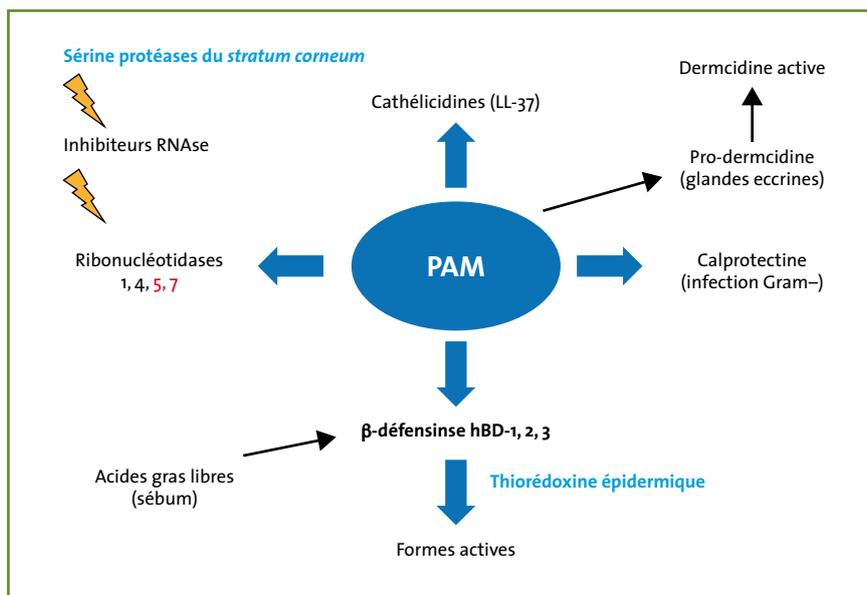


FIG. 3 : Peptides antimicrobiens.

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

comportent alors comme de véritables antibiotiques naturels, notamment en induisant la formation de pores dans la membrane bactérienne (cathélicidines, défensines, etc.) mais également en se liant avec des cibles pour l'instant non identifiées sur l'enveloppe bactérienne, ce qui aboutit à une réduction de la production d'ARN messagers et donc de protéines (dermcidines) par les bactéries cibles. Dans d'autres cas, ces peptides antimicrobiens stimulent le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires et, *in fine*, la production de cytokines qui vont activer d'autres cellules notamment polynucléaires neutrophiles et lymphocytes NK.

Ces peptides antimicrobiens naturels sont en cours de description exhaustive, et les principaux sont les cathélicidines, la calprotectine surtout dirigées contre les germes Gram-, la prodermcidine sécrétée par les glandes eccrines et transformée en dermcidine active à la surface cutanée, les β -défensines 1, 2 et 3 activées par la thiorédoxine épidermique et sécrétées notamment sous l'influence des acides gras libres du sébum, et les ribonucléotidases 1, 4, 5 et 7. Toutefois, la description de ces peptides antimicrobiens n'est certainement pas close.

Partenariat entre microbiome cutané commensal et immunité cutanée innée [5-8]

La connaissance du microbiome cutané est en pleine renaissance et explosion, notamment grâce au développement de méthodes très puissantes de biologie moléculaire qui permettent sa caractérisation exhaustive tant sur le plan bactérien, par l'intermédiaire de l'amplification de l'ARN 16S commun à toutes les espèces bactériennes, que sur le plan viral grâce aux méthodes plus lourdes de métagénomique fonctionnelle [8]. Ses relations avec l'immunité innée commencent à se démasquer, et elles sont nettement plus complexes qu'anticipées.

En effet, un certain nombre d'espèces bactériennes commensales, surtout Gram+, peuvent directement sécréter des peptides antimicrobiens appelées bactériocines, notamment épidermine, pep5, épilancine K7, etc. Plus spécifiquement, le *Staphylococcus epidermidis* sécrète une moduline qui est un puissant antimicrobien, mais également des protéases qui s'attaquent au biofilm bactérien lié au staphylocoque doré et des lipopeptides qui entraînent la production de défensines par les kératinocytes via l'activation des récepteurs TLR2. Ces bactéries commensales sont protégées de l'action des peptides antimicrobiens qui ne sont apparemment actifs que sur les bactéries pathogènes, peut-être par un clivage protéolytique sélectif et activateur des extrémités N terminales de ces peptides antimicrobiens, clivage qui n'est possible que par les bactéries pathogènes de par leur équipement enzymatique spécifique et qui entraîne l'activation des peptides antimicrobiens.

Un autre point de liaison est représenté par l'hydrolyse des triacylglycérides du sébum par les lipases des bactéries Gram+ commensales, hydrolyse libérant des acides gras libres qui ont une activité antimicrobienne directe, recrutent des cellules inflammatoires et induisent l'expression des β -défensines par les sébocytes comme mentionné ci-dessus.

Il semble par ailleurs que la présence de la flore bactérienne commensale, notamment par la présence du *S. epidermidis*, préserve un état d'activation permanente mais d'intensité modérée des kératinocytes et des cellules inflammatoires locales, ce qui les maintient en alerte et leur permet de répondre plus rapidement en cas d'apparition d'un authentique agent pathogène [5-7]. Toutefois, les mêmes germes, notamment par la production d'acide lipotéichoïque, exercent un effet freinateur sur le mécanisme inflammatoire afin de limiter les risques d'inflammation cutanée incon-

trôlée après une agression, en particulier mécanique, ce qui va d'ailleurs de pair avec un risque de retard de cicatrisation en cas de prolifération excessive de ces germes commensaux. Selon ce modèle, il y aurait ainsi un équilibre entre les facteurs proinflammatoires liés à l'agression cutanée et l'influence anti-inflammatoire des germes commensaux dont la prolifération est elle-même favorisée par l'agression. Toute modification de cet équilibre délicat peut aboutir à une inflammation excessive ou à un retard de cicatrisation.

Ainsi, le microbiome commensal est notamment le bactériome (mais peut-être également le virome cutané dont le rôle physiologique n'est pas encore connu), peut à la fois stimuler et échapper à la réponse immune innée et semble donc contribuer très largement à l'homéostasie cutanée. C'est une raison de plus pour le respecter absolument, mais le dermatologue le sait bien...

L'immunité cutanée innée : le côté sombre de la force

L'équilibre délicat de ce système assez complexe, en particulier entre immunité innée et microbiome, peut être rompu, et on observe en effet une activation ou une dysrégulation de la signalétique dépendante des récepteurs de types TLR ou NLR dans un grand nombre d'affections cutanées inflammatoires ou infectieuses.

Ainsi, on peut constater une réponse aberrante, démesurément amplifiée, aux DAMP en raison de mutations des différents acteurs de l'inflammasome dont l'activation n'est plus régulée, situation typique des maladies auto-inflammatoires telles que maladie périodique, syndrome hyper-IGD, syndrome TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndrome*), etc.

La réponse inflammatoire aux DAMP ou aux PAMP peut être plus agressive

POINTS FORTS

- ⇒ L'immunité innée est un système ancien mais efficace qui assure une protection mécanique, chimique et biologique par des structures fixes. Elle possède également une réaction rapide mais peu spécifique contre divers agents considérés comme dangereux (agents pathogènes, débris cellulaires, etc.).
- ⇒ Les mécanismes intimes sont de mieux en mieux connus avec une chaîne de réaction initiée par l'activation de récepteurs à des "profils" pathogènes, notamment de type TLR membranaires et NLR intracytoplasmiques.
- ⇒ Un des mécanismes effecteurs est la production de peptides antimicrobiens, parfois par les bactéries commensales elles-mêmes.
- ⇒ L'immunité innée cutanée est en équilibre délicat avec le microbiome cutané commensal notamment bactérien, mais cet équilibre peut être perturbé dans des affections inflammatoires et dans certaines plaies.
- ⇒ La manipulation de l'immunité innée cutanée, notamment de l'activité des TLR, tant à la hausse qu'à la baisse, représente une nouvelle voie thérapeutique très prometteuse surtout dans les maladies inflammatoires et infectieuses.

que l'agent pathogène lui-même, qu'il s'agisse d'un agent infectieux comme une leishmaniose ou de cristaux d'acide urique au cours d'une crise de goutte.

On observe par ailleurs des altérations de l'expression des peptides antimicrobiens sécrétés par l'hôte ou les bactéries commensales dans un certain nombre de maladies inflammatoires chroniques, notamment la dermatite atopique, le psoriasis, la rosacée, etc. La signification de ces altérations est encore à décrypter, mais les liens entre poussées inflammatoires et modifications du microbiome cutané sont désormais bien connus au cours de la dermatite atopique, où elles peuvent représenter un enjeu thérapeutique majeur.

Enfin, une circulation aberrante des molécules du *self* dans les cellules, les conduisant à des compartiments intracellulaires aberrants, comme par exemple l'apparition d'endosomes contenant des récepteurs de reconnaissance de profils spécifiques peut déclencher l'apparition

d'une auto-immunité, quand il s'agit d'une liaison aberrante entre l'ADN cellulaire double brin et le récepteur correspondant qui, en principe, n'a accès qu'à l'ADN bactérien. Ce mécanisme peut également être impliqué dans la carcinogenèse associée aux phénomènes inflammatoires par hyperexpression et relargage des DAMP activant certaines cellules de façon induite. C'est peut-être aussi le cas dans le psoriasis avec formation de complexes entre cathélicidine et ADN cellulaire double brin activant les récepteurs TLR9 dans les cellules plasmacytoïdes dendritiques, cellules qui sont peut-être à l'origine de l'apparition des plaques de psoriasis.

Les altérations du microbiome cutané en lien avec des anomalies de l'immunité innée et l'apparition d'un phénotype clinique anormal ont conduit à la notion de "dysbiose" où l'ensemble de ces facteurs s'associe sans qu'il soit vraiment possible de définir le mécanisme initial [9]. On retrouve donc, par exemple, dans l'acné une augmentation d'expression

des β -défensines, des récepteurs TLR2 et TLR4 ainsi qu'une présence excessive de *S. epidermidis* et de *Propionibacterium acnes* dont le rôle dans la physiopathologie de l'acné est désormais bien établi, mais qui passe peut-être par un cercle vicieux lié à l'augmentation induite de l'expression des TLR.

Un autre exemple bien connu et actuellement en plein développement concerne la dermatite atopique avec un faible niveau d'induction des peptides antimicrobiens par rapport à la peau normale ou psoriasique, une diminution paradoxale de ces peptides antimicrobiens en cas d'agression cutanée, associés à une fréquence importante des surinfections bactériennes et à une présence anormale de *S. epidermidis* et staphylocoques dorés qui envahissent l'ensemble du microbiome cutané [10, 11].

Le psoriasis se caractérise, quant à lui, par une expression anormalement élevée des cathélicidines et des β -défensines ainsi que des récepteurs TLR2, alors que les TLR5 sont au contraire réduits et que certaines espèces bactériennes prédominent notamment du groupe firmicutes. Le psoriasis se caractérise par ailleurs, contrairement à l'atopie, par une faible fréquence des surinfections cutanées. Enfin, un certain nombre d'anomalies des acteurs de l'immunité innée ont été mises en évidence dans la rosacée, avec notamment une surexpression de certains TLR et de certains peptides antimicrobiens tels que les cathélicidines [12].

L'immunité innée cutanée : une cible thérapeutique ?

L'utilisation d'adjuvants (aluminium, produits bactériens, etc.) est une technique tout à fait classique lors des vaccinations, et ces adjuvants stimulent en réalité l'immunité innée alors que le vaccin proprement dit stimule l'immunité adaptative, les deux coopérant afin

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

d'obtenir une immunisation aussi efficace que possible.

En dehors de ce modèle classique et déjà ancien, la modulation de l'immunité innée est un objectif thérapeutique tout à fait intéressant afin de la renforcer par exemple en cas d'infection, ou au contraire de réduire son activation induite dont les conséquences peuvent être nettement plus délétères que l'agent agresseur proprement dit. Des agents stimulants les TLR sont déjà disponibles notamment l'imiquimod qui est un agoniste du TLR7, indiqué dans le traitement des condylomes anogénitaux, mais également des kératoses actiniques et carcinomes basocellulaires superficiels. Il induit une réponse locale inflammatoire de type interféron alpha, en mimant l'activation du TLR ciblé par le virus qui apparemment ne se produit pas. Un autre agent très proche, le résiquimod, est également un agoniste TLR7, voire 8, et aurait une action encore plus importante, mais ce produit n'a pas encore été commercialisé. Il reste que la production des agonistes des TLR voire des NLR est une voie thérapeutique très intéressante, et qui sera probablement amenée à se développer au cours des prochaines années. Ces agents pourront être efficaces dans des situations d'infections cutanées, notamment bactériennes ou virales, mais également représenter

des adjuvants vaccinaux beaucoup plus efficaces que les produits actuellement utilisés car plus spécifiques.

Enfin, il est possible qu'une nouvelle classe de molécules anti-inflammatoire à usage local ou systémique voie le jour, agents qui inhiberaient les récepteurs reconnaissant les profils moléculaires des agents agresseurs, et qui permettraient de limiter des réactions inflammatoires indues surtout dans les syndromes auto-inflammatoires et peut être dans certaines plaies.

On le voit, l'immunité innée peut très probablement devenir une cible thérapeutique de choix grâce à une meilleure connaissance de ses mécanismes fondamentaux, et les dermatologues vont probablement voir leur arsenal thérapeutique s'enrichir dans cette direction au cours des prochaines années.

Bibliographie

1. MODLIN RL. Innate immunity: ignored for decades, but not forgotten. *J Invest Dermatol*, 2012;132:882-886.
2. MILLER LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol*, 2008;24:71-87.
3. NAKATSUJI T, GALLO RL. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol*, 2012;132:887-895.
4. KAWAMURA T, OGAWA Y, AOKI R *et al.* Innate and intrinsic antiviral immunity in skin. *J Dermatol Sci*, 2014;75:159-166.
5. GALLO RL, NAKATSUJI T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol*, 2011;131:1974-1980.
6. NAIK S, BOULADOUX N, WILHELM C *et al.* Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*, 2012;337:1115-1119.
7. HEATH WR, CARBONE FR. The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol*, 2013;14:978-985.
8. CHEN YE, TSAO H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:143-155.
9. GRICE EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg*, 2014;33:98-103.
10. KUO IH, YOSHIDA T, DE BENEDETTO A *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:266-278.
11. CZARNOWICKI T, KRUEGER JG, GUTTMAN-YASSKY E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014;2:71-379.
12. DORSCHNER RA, WILLIAMS MR, GALLO RL. Rosacea, the face of innate immunity. *Br J Dermatol*, 2014;171:1282-1284.

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

Résultats de l'étude CLEAR

Dans son édition en ligne, le *Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD)* a publié les résultats de l'étude CLEAR. Il s'agit d'une étude de comparaison, en double aveugle, multicentrique, randomisée, de 52 semaines, comparant l'efficacité, la sécurité et la tolérance à long terme de Cosentyx (sécukinumab) vs Stelara (ustékinumab), chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Cosentyx est un anticorps monoclonal humain qui neutralise sélectivement l'IL-17A, une protéine présente en concentrations élevées dans la peau des patients psoriasiques.

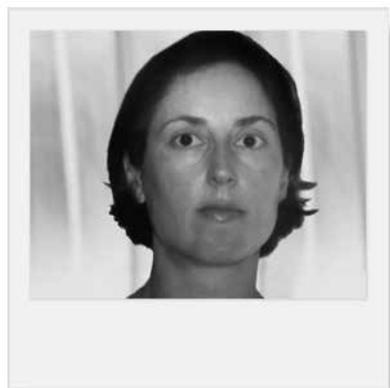
Dans cette étude, le sécukinumab (300 mg) a démontré sa supériorité par rapport à l'ustékinumab sur le critère principal de jugement, la réponse PASI 90 traduisant le blanchiment ou quasi-blanchiment de la peau à la semaine 16 : 79 % vs 57,6 %. En outre, une peau totalement blanchie (PASI 100) à la semaine 16 a été obtenue chez un nombre significativement plus élevé de patients traités par sécukinumab, comparativement aux patients traités par ustékinumab (44,3 % vs 28,4 %).

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Novartis.

Acné et antibiorésistance : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : *Propionibacterium acnes* est une bactérie anaérobie impliquée dans la pathogénie de l'acné. Ces dernières années, il a été constaté une nette augmentation des résistances aux antibiotiques utilisés dans l'acné. Cela représente un problème de santé publique, et des stratégies sont élaborées pour limiter ces résistances.



→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

L' utilisation répandue des antibiotiques dans toutes les spécialités médicales a conduit au développement de résistances microbiennes. En dermatologie, l'utilisation d'antibiotiques par voie orale ou locale dans l'acné a entraîné l'apparition de résistance bactériologique de *P. acnes*. Cela est une réalité épidémiologique mondiale, et concerne essentiellement les macrolides.

Or, actuellement, l'acné n'est plus considérée comme une maladie infectieuse mais comme une maladie auto-inflammatoire. Ainsi, les dermatologues sont appelés à limiter leurs prescriptions d'antibiotiques dans l'acné.

Caractéristiques de *P. acnes*

P. acnes est une bactérie ubiquitaire anaérobie Gram positif. Elle est présente au sein des follicules pilosébacés de la peau mais également dans la conjonctive, la cavité buccale et le tractus digestif. Son rôle dans la pathogénie de l'acné est bien connu. *P. acnes* sécrète des lipases, des facteurs chimiotactiques, des métalloprotéases et des porphyrines qui lui confèrent un rôle proinflammatoire. Il interagit avec les marqueurs de l'immunité innée que sont les *Toll-like receptors*

(TLR) et les peptides antimicrobiens. Il stimule la production de sébum et la sécrétion de cytokines proinflammatoires par les kératinocytes. *P. acnes* contient un seul chromosome circulaire, codant pour 2 333 gènes, impliqués dans la synthèse d'un biofilm, processus essentiel dans la pathogénie de l'acné. La présence de *P. acnes* au sein d'un biofilm est significativement plus fréquente chez les acnéiques par rapport aux contrôles (37 % versus 13 %). Ce biofilm consiste en la formation d'une colle permettant l'attachement de *P. acnes* et des cornéocytes et conduisant à la formation du microcomédon. La virulence de *P. acnes* est liée à sa capacité à s'organiser en biofilm, car cela le rend plus résistant aux agents antimicrobiens.

Il existe plusieurs souches de *P. acnes* ayant des profils proinflammatoires différents et donc modulant différemment l'immunité innée. Trois phylotypes différents (type IA, IB, II ou III) ont été retrouvés. La sévérité de l'acné serait en lien avec ces phylotypes : le phylotype II serait plus fréquent dans les acnés sévères (fig. 1) [1].

Des études génomiques, transcriptomiques et phylogénétiques ont permis de mieux comprendre l'importance de ce pathogène dans d'autres affections [2].

REVUES GÉNÉRALES

Acné



FIG. 1: Acné sévère.

Ainsi, on considère actuellement qu'il est le responsable probable d'un certain nombre d'infections, telles que des prostatites chroniques ou des infections sur prothèses, qu'elles soient ostéoarticulaires, vertébrales, cardiaques ou oculaires (fig. 2) [3]. Cependant, il est difficile à isoler dans les cultures cellulaires car sa croissance est lente. Le diagnostic d'infection à *P. acnes* nécessite donc une analyse bactériologique minutieuse, et le typage de *P. acnes* repose sur l'analyse de la séquence de deux gènes: recA (recombinase A) et tly (hémoly-sine/cytotoxine) [2].

P. acnes est sensible à de nombreux antibiotiques tels que les bêtalactamines, les quinolones, la clindamycine et particulièrement la rifampicine par

son action antibiofilm. En revanche, il est naturellement résistant à la fosfomycine, au métronidazole et aux aminosides. Le traitement des surinfections de prothèses associe la chirurgie et des traitements antibiotiques prolongés de 3 à 6 mois, initialement par voie intraveineuse [4].

Antibiorésistance dans l'acné : où en est-on ?

Dans l'acné, les antibiotiques font partie de l'arsenal thérapeutique. Les antibiotiques topiques permettent de diminuer la colonisation bactérienne par *P. acnes*, et ont des effets anti-inflammatoires. Les deux molécules les plus utilisées sont l'érythromycine et la clindamycine. Or, la fréquence de leur utilisation par les médecins généralistes, les dermatologues et les pédiatres, leur utilisation sous forme topique, en monothérapie et de manière prolongée, a conduit à l'émergence de souches résistantes de *P. acnes*.

En effet, lorsqu'une population de bactéries est soumise à l'action d'un antibiotique dans son milieu, elle subit une pression de sélection favorisant les cellules qui sont les mieux capables de résister à l'effet de ces molécules, cela via l'émergence de modifications génétiques. Il existe différents mécanismes de résistance, certains généraux qui fonctionnent contre un large spectre d'antibiotiques et d'autres très spécifiques d'un seul. Il existe également des mécanismes de transfert de résistance d'une espèce à une autre. Dans le cas des macrolides, c'est une méthylase qui confère la résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique.

Le premier cas de résistance de *P. acnes* à l'érythromycine date de 1972. Depuis, les cas de résistance de *P. acnes* aux macrolides, lincosamides et tétracyclines se sont multipliés. L'incidence de la résistance aux antibiotiques dans

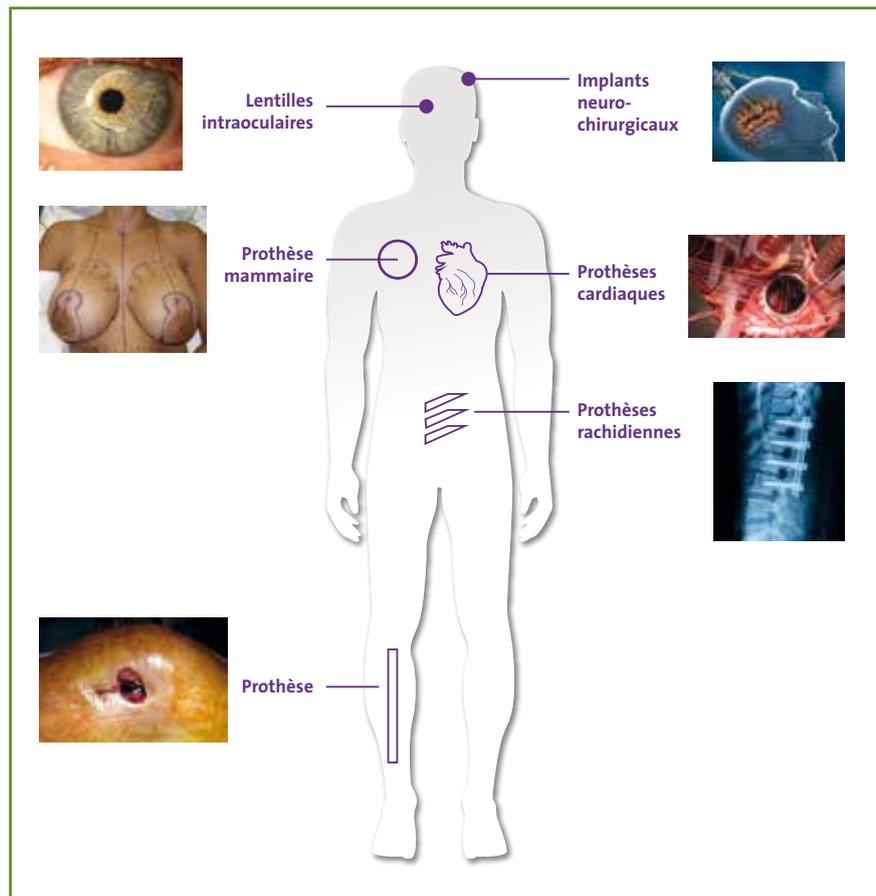


FIG. 2: *P. acnes*: un pathogène sous-estimé dans les infections de prothèses (d'après Portillo *et al.*).

l'acné est ainsi passée de 20 % en 1978 à 72,5 % en 1995. Actuellement, la résistance à l'érythromycine est la plus courante (80 % des cas), fréquemment associée à la résistance à la clindamycine. La résistance aux tétracyclines est nettement plus rare (9,5 % des cas) [5].

La probabilité de résistance de *P. acnes* augmente avec l'âge du patient, la durée de l'acné et la durée des traitements antibiotiques topiques et systémiques [6]. Ces résistances font courir plusieurs risques.

1. La modification du microbiome cutané par pression de sélection et le risque de transmettre des résistances à d'autres agents microbiens (staphylocoques ou streptocoques)

>>> Concernant la modification du microbiome, la croissance de bacilles Gram négatif tels que *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter* à la surface de la peau est un effet secondaire bien connu de l'utilisation d'antibiotiques au long cours dans l'acné. Cela peut conduire à la classique folliculite à bacilles Gram négatif (fig. 3).



FIG. 3 : Folliculite à bacilles Gram négatif, conséquence d'un traitement prolongé par cyclines.

>>> Concernant la transmission des résistances, plusieurs études ont démontré que l'utilisation d'érythromycine topique augmentait le taux de staphylocoque coagulase négative résistant, à la fois localement et à distance des endroits traités.

Par ailleurs, Ozuguz *et al.* se sont intéressés à l'évolution de la flore nasopharyngée chez des patients acnéiques traités par cyclines et isotrétinoïne. Quatre groupes étaient constitués : acnéiques non traités (15 patients), acnéiques traités par cyclines (20 patients), acnéiques traités par isotrétinoïne (20 patients) et non acnéiques (20 patients). Après 3 mois de traitement, les acnéiques non traités et ceux traités par isotrétinoïne avaient une flore normale. Sur les 20 patients traités par cyclines, 7 avaient une flore inhibée, et chez 5 patients des staphylocoques dorés étaient isolés. Ces traitements prolongés exposent donc au risque de déséquilibre de la flore nasale et au portage staphylococcique sans forcément de traduction clinique [7].

2. Le développement d'infections profondes à *P. acnes* résistant

Il s'agit néanmoins d'infections le plus souvent postopératoires, apparaissant chez des sujets fragiles. Les thérapeutiques utilisées dans ces affections profondes ne correspondent pas aux traitements utilisés classiquement dans l'acné. La résistance de *P. acnes* aux antibiotiques utilisés dans l'acné ne semble donc pas être un facteur de risque d'infections graves à *P. acnes* ni pour les patients ni pour la communauté [8].

3. Une diminution de l'efficacité des traitements antibiotiques dans l'acné

En pratique, la présence de souches résistantes de *P. acnes* chez un patient acnéique peut être associée à un échec thérapeutique ou à une rechute rapide [9].

Stratégies pour limiter les résistances [10]

1. Le peroxyde de benzoyle (PBO)

Le PBO est un agent antibactérien largement utilisé dans l'acné qui n'induit pas de résistance bactérienne. Au contraire, l'utilisation du PBO permet de réduire l'émergence de souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine au cours d'un traitement antibiotique dans l'acné [11], et la combinaison PBO/antibiotiques topiques est synergique et bien tolérée. Par ailleurs, le PBO prévient la sélection de *Staphylococcus epidermidis* résistant à l'érythromycine. Ainsi, dans les acnés minimes à modérées, les antibiotiques, s'ils sont nécessaires, doivent être prescrits en association avec du PBO. Dans les acnés plus sévères nécessitant des traitements par cyclines orales, le PBO permet d'éviter l'émergence de souches de *P. acnes* résistant. Enfin, le PBO, seul ou en association à un rétinoïde topique, est une bonne option pour traiter les patients acnéiques porteurs de *P. acnes* résistant [12].

2. Rôle du zinc

Le zinc est connu pour son action anti-inflammatoire dans l'acné minime à modérée. Cela est en lien avec son action sur l'immunité innée via l'inhibition de l'expression de TLR2 à la surface des kératinocytes. La biodisponibilité du zinc et sa formulation sont cruciales pour son efficacité.

Avec le PBO et les rétinoïdes systémiques et locaux, le zinc fait partie des thérapeutiques antiacnéiques pour lesquelles il n'y a pas de résistance.

L'étude récente de Sardana *et al.* a montré que le zinc permettrait de diminuer le nombre de souches de *P. acnes* résistantes à l'érythromycine. Le mécanisme n'est pas parfaitement connu [13]. Il avait déjà été démontré que la sensibilité aux sels de zinc serait la même, que les souches

REVUES GÉNÉRALES

Acné

de *P. acnes* soient résistantes ou non à l'érythromycine et que l'addition de zinc dans les milieux de culture diminuerait la résistance des souches de *P. acnes*.

Le zinc *per os* pourrait donc avoir un intérêt dans le traitement des acnés inflammatoires afin de prévenir les résistances de *P. acnes*.

3. Traitements antibiotiques : les bonnes pratiques

Que ce soit par les médecins généralistes, les pédiatres ou les dermatologues, les antibiotiques locaux demeurent les traitements les plus prescrits dans l'acné ces dernières années : 30 % des patients en reçoivent et, dans la moitié des cas, il s'agit du seul traitement antiacnéique administré. Pourtant, les recommanda-

POINTS FORTS

- ↳ L'antibiorésistance dans l'acné expose au risque de diminution de l'effet des antibiotiques utilisés.
- ↳ Les résistances de *P. acnes* peuvent être transférées à d'autres germes cutanés.
- ↳ L'utilisation conjointe d'antibiotiques locaux et par voie générale est à éviter.
- ↳ L'utilisation conjointe d'antibiotiques et de PBO limite le risque de résistances bactériennes.
- ↳ Les antibiotiques sont actifs sur l'acné par leurs effets anti-inflammatoires et antimicrobiens.
- ↳ L'utilisation de petites doses limite les risques de résistances bactériennes.



« La dermatite séborrhéique est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par des lésions érythémato-squameuses localisées préférentiellement au niveau du visage. Elle serait due principalement à la prolifération d'une levure de type *Malassezia*. »⁽¹⁾

1) B. Dréno et al. Gluconate de lithium gel à 8%. Ann. Dermatol. Venerol. 2007; 134: 347-51.

Un schéma simple

2 Tubes
Mois de traitement
Applications par jour

... et ça se voit !

Traitement topique de la DERMITE SÉBORRHÉIQUE du visage de l'adulte immunocompétent

Remb. Séc. Soc. à 30%

LithioDerm 8% gel FORME ET PRÉSENTATION : Gel - tube de 30 g. **COMPOSITION :** Gluconate de lithium 8,00 g pour 100 g (soit 274,80 mg de lithium élément). Excipients à effet notoire : Parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle. Excipients : Carbomère (Carbopol 980), glycérol, hydroxyde de sodium, eau purifiée. **INDICATIONS :** **Traitement topique de la dermatite séborrhéique du visage de l'adulte immunocompétent.** **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** 2 applications par jour, 1 le matin et 1 le soir pendant 2 mois. Appliquer le gel sur l'ensemble du visage en couche mince sur une peau propre et sèche en massant légèrement jusqu'à pénétration du produit. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité connue à l'un des constituants. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI :** Ce médicament contient des « Parahydroxybenzoates » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ne pas administrer de traitement concomitant par lithium par voie orale et / ou topique. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** **Grossesse :** En l'absence de données cliniques avec le lithium utilisé par voie locale, et bien que les doses appliquées soient faibles, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas administrer ce médicament au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, l'administration de lithium aux doses utilisées en psychiatrie est à l'origine d'un effet malformatif touchant essentiellement le cœur. **Allaitement :** L'utilisation de ce médicament est possible au cours de l'allaitement, cependant, LITHIODERM 8% gel ne doit pas être appliqué sur les seins. **EFFETS INDÉSIRABLES :** LITHIODERM 8% gel est généralement bien toléré. A l'application, de rares cas de sensation de brûlure ou de majoration de l'érythème ont été rapportés, le plus souvent transitoires. En raison de la présence de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes. **PHARMACODYNAMIE :** Les mécanismes d'action du lithium dans le traitement de la dermatite séborrhéique sont incomplètement connus. Les données *in vitro* montrent que le lithium présente : Une action antifongique sur *Malassezia furfur*, qui serait liée à l'inhibition par le lithium de la production d'acides gras libres à partir des phospholipides membranaires. Une activité anti-inflammatoire d'une part en diminuant la production des leucotriènes et des prostaglandines par blocage des acides gras libres, notamment l'acide arachidonique et d'autre part en augmentant la production de l'interleukine 10 et en diminuant l'expression des Toll Like Récepteurs TLR2 et TLR4 kératinocytaires par la voie de l'immunité innée cutanée. Toutefois, il n'est pas clairement démontré que les modifications métaboliques observées (augmentation de l'IL10 et diminution des TLR2 et TLR4) soient corrélées à un effet thérapeutique. **PHARMACOCINÉTIQUE :** Les mesures du passage systémique « *in vivo* » ainsi que sur un modèle « *in vitro* » suggèrent une résorption généralement faible du lithium après application cutanée de LITHIODERM 8% gel. Liste II. AMM n°3400935952417 : 07/2002, Rév. 06/2011. Prix : 9,23 €. Remboursé Séc. Soc. à 30%. Collect.

Laboratoire **LABCATAL**
7, rue Roger Salengro – CS 30045 – 92541 MONTROUGE Cedex – Tél. 01 46 54 27 92 – contact@labcat.com – www.labcat.com

tions dans la prise en charge de l'acné précisent que :

- Les antibiotiques locaux ne doivent pas être prescrits seuls mais en association avec du PBO ou des rétinoïdes locaux afin de limiter les résistances bactériennes et d'augmenter le spectre d'action. Trois schémas de traitements combinés sont possibles :

- érythromycine 4 % + trétinoïne 0,025 % : Érylik, laboratoire Bailleul ;
- clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % : Zanéa, laboratoire Meda ;
- PBO 2,5 % + Adapalène 0,1 % : Epiduo, laboratoire Galderma.

- Les antibiotiques systémiques ne doivent pas être utilisés plus de 12 semaines, et doivent être associés obligatoirement à du PBO ou des rétinoïdes locaux.

Une étude rétrospective réalisée par Lee *et al.* s'intéressait à la durée de prescription des antibiotiques dans l'acné. Cette durée a diminué par rapport aux études antérieures : dans 93 % des cas, elle était inférieure à 9 mois, la durée moyenne était de 4 mois ; mais dans 57,8 % des cas, elle n'était pas associée à un traitement topique [14]. La prescription d'érythromycine par voie orale ne doit se faire que dans les cas où l'on ne peut prescrire les tétracyclines (femmes enceintes, jeunes enfants n'ayant pas encore achevé leur développement dentaire).

- Les antibiotiques locaux ne doivent pas être associés à des antibiotiques systémiques.

4. Diminution des doses antibiotiques

Comme le rappelle l'article de Thiboutot *et al.*, l'acné n'est pas une infection : *P. acnes* est une bactérie commensale présente chez la plupart des individus postpubères. La destruction de *P. acnes* peut permettre une amélioration de l'acné mais pas nécessairement une

guérison [6]. Le mécanisme d'action des antibiotiques dans l'acné reste mal connu, mais ils agissent probablement davantage en inhibant l'inflammation que par destruction de *P. acnes*. Le traitement de l'acné par des doses suboptimales de cyclines est actuellement une voie en développement. Le principe est d'obtenir une action anti-inflammatoire à l'aide de faibles doses d'antibiotiques, sans activité antibactérienne significative. Les concentrations locales réalisées étant très basses, les bactéries n'auraient pas besoin d'acquiescer de résistance pour survivre, et l'impact écologique serait donc limité sur les flores cutanéomuqueuses, oropharyngées et intestinales.

Il a été démontré que la doxycycline à la dose de 40 mg (20 mg deux fois par jour) pendant 6 mois pouvait améliorer significativement l'acné, lié à son effet anti-inflammatoire sans effet antimicrobien sur la flore cutanée. L'utilisation de ces petites doses d'antibiotiques préviendrait le risque potentiel de résistance [15].

Conclusion

P. acnes est donc un pathogène émergent. Les résistances bactériennes dans l'acné ne sont pas un mythe mais bien une réalité. Toutes ces observations doivent nous faire prendre conscience de la nécessité d'utiliser les antibiotiques dans l'acné de manière judicieuse et selon le respect des recommandations. Il est probablement temps de modifier notre prise en charge de l'acné en privilégiant des produits non antibiotiques tels que les rétinoïdes, le PBO et/ou le zinc qui peuvent négativer les possibilités de résistances bactériennes.

Bibliographie

1. JAHNS AC, LUNDSKOG B, GANCEVICIENE R *et al.* An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2012;167:50-58.

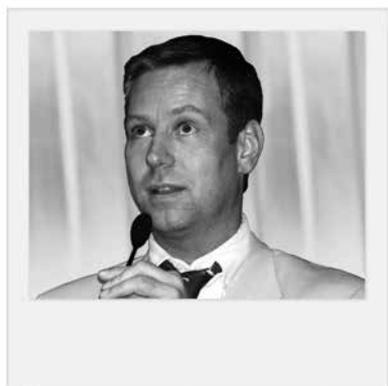
2. AUBIN CG, PORTILLO ME, TRAMPUZ A *et al.* *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect*, 2014;44:241-250.
3. PORTILLO ME, CORVEC S, BORENS O *et al.* *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int*, 2013;804391.
4. ACHERMAN Y, GOLDSTEIN EJ, COENYE T *et al.* *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 2014;27:419-440.
5. DUMONT-WALLON G. Bacterial resistance of *Propionibacterium acnes* in French acne patients. *Int J Dermatol*, 2010;49:283-288.
6. THIBOUTOT D, DRENO B, GOLLNICK H *et al.* A call to limit antibiotic use in acne. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1331-1332.
7. OZUGUZ P, CALLIOGLU EE, TULACI KG *et al.* Evaluation of nasal and oropharyngeal flora in patients with acne vulgaris according to treatment option. *Int J Dermatol*, 2014;53:1404-1408.
8. HUMPHREY S. Antibiotic resistance in acne treatment. *Skin Therapy Letter*, 2012;17:1-3.
9. LEYDEN JJ. Antibiotic resistance in topical treatment of acne vulgaris. *Cutis*, 2004;73:6-10.
10. LECCIA MT, AUFFRET N, POLI F *et al.* Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol*, 2015 Feb 10. doi: 10.1111/jdv.12989. [Epub ahead of print]
11. DUTIL M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Letter*, 2010;15:5-7.
12. LEYDEN JJ, PRESTON N, OSBORN C *et al.* In vivo effectiveness of adapalene 0,1%/PBO 2,5% gel on antibiotic-sensitive and resistant *Propionibacterium acnes*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2011;4:22-26.
13. SARDANA K, CHUGH S, GARG VK. The role of zinc in acne and prevention of resistance: have we missed the "base" effect? *Int J Dermatol*, 2014;53:125-127.
14. LEE YH, LIU G, THIBOUTOT DM. A retrospective analysis of the duration of oral antibiotic therapy for the treatment of acne among adolescents: investigating practices gaps and potential cost-saving. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:70-76.
15. SKIDMORE R, KOVACH R, WALKER C, THOMAS J *et al.* Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol*, 2003;139:459-464.

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

Prurits difficiles

RÉSUMÉ : Le prurit se définit comme “une sensation désagréable conduisant au besoin de se gratter”. Il peut être responsable d’une altération de la qualité de vie majeure. Les causes sont nombreuses, et peuvent être classées en quatre catégories : causes dermatologiques, causes systémiques, prurit neuropathique et prurit psychogène.

En l’absence de traitement étiologique possible, différentes mesures peuvent permettre de soulager le patient ; mais le traitement du prurit est probablement plus difficile que celui de la douleur.



→ **L. MISERY**

Service de Dermatologie du
CHU de BREST.
Laboratoire de Neurosciences de
Brest (EA4685), Université de BREST.

Le prurit est défini comme “une sensation déplaisante qui provoque le besoin de se gratter” [1]. Les prurits difficiles peuvent être des prurits dont le diagnostic étiologique est difficile (*prurit sine materia*), ou des prurits dont le traitement est difficile (prurit résistant au traitement).

Diagnostic étiologique difficile

Faire un diagnostic devant des lésions cutanées prurigineuses n’est pas toujours facile, mais cela relève de la problématique générale du diagnostic dermatologique. Les maladies cutanées susceptibles d’être à l’origine d’un prurit sont très nombreuses, et nous n’aborderons donc pas cet aspect ici. Rappelons toutefois que le prurit peut précéder les lésions cutanées, en particulier au cours de l’urticaire, du dermatisme atopique ou de la pemphigoïde. Le diagnostic étiologique est encore plus difficile devant un prurit sans lésion préexistante au prurit, c’est-à-dire devant un prurit *sine materia* [2].

L’entretien avec le patient et l’examen clinique permettent souvent d’avoir une orientation diagnostique. Devant

une sensation cutanée anormale, il faut d’abord s’assurer qu’il s’agit bien d’un prurit et non de sensations cutanées voisines, comme des douleurs, des paresthésies ou des dysesthésies. Il faut ensuite apprécier les aspects qualitatifs du prurit et rechercher des pistes au cours de l’entretien avec le patient : date et mode de début (brutal ou progressif), facteurs déclenchants (stress, irritants...), évolution (aiguë, paroxystique ou chronique), chronologie (heure de la journée, période de l’année), intensité (gêne dans le travail, la vie quotidienne, la vie affective ou le sommeil), topographie et extension, facteurs aggravants (hypersudation, sport, bains, douches, repas) ou calmants (froid, détente), contexte associé (maladies, toxiques), liens avec signes objectifs (avant, pendant ou après signes cutanés), existence ou non d’un prurit collectif, effets des différents traitements... L’examen clinique peut montrer des lésions de grattage. Des signes cutanés ou généraux associés vont guider le diagnostic étiologique.

On peut alors souvent évoquer un prurit systémique, un prurit neuropathique ou un prurit psychogène. Un bilan paraclinique est le plus souvent nécessaire, mais il n’est pas codifié et doit être orienté par la clinique.

REVUES GÉNÉRALES

Prurit

En l'absence d'orientation, un bilan minimal peut néanmoins être proposé (**tableau I**). Les causes systémiques de prurit sont multiples (**tableau II**): médicamenteuses, endocriniennes, métaboliques, toxiques, liées à l'insuffisance rénale ou à la cholestase hépatique, paranéoplasiques, infectieuses, sans oublier le prurit sénile. Le premier réflexe doit être de rechercher une cause médicamenteuse et de faire un test d'éviction.

Le prurit neuropathique [3] est évoqué devant des éléments sémiologiques orientant dans ce sens :
 – topographie recoupant celle d'un territoire d'innervation ;
 – association avec une douleur, une allodynie, des paresthésies, des sensations de décharges électriques ;
 – association à une hyperesthésie ou hypoesthésie ;
 – aggravation par le contact avec le froid.

Le bilan sera alors différent selon que l'on s'oriente vers une pathologie du système nerveux central, une neuropathie par compression, une neuropathie péri-

phérique classique, ou une neuropathie des petites fibres.

Le diagnostic de prurit psychogène n'est pas un diagnostic d'élimination, et doit lui aussi être évoqué devant des critères diagnostiques positifs, car il est très important de ne pas attribuer de caractère psychogène à un prurit au seul motif qu'un bilan n'a pas été concluant. Un prurit idiopathique n'est pas un prurit psychogène ! Le Groupe de psychodermatologie de la Société Française de Dermatologie a proposé de définir le prurit psychogène comme *“un trouble au cours duquel le prurit est au centre de la symptomatologie et où des facteurs psychologiques jouent un rôle évident dans le déclenchement, l'intensité, l'aggravation ou la persistance du prurit”*. Cette définition a été complétée par dix critères diagnostiques (**tableau III**). Pour retenir le diagnostic de prurit psychogène, les trois critères obligatoires et trois critères optionnels sur sept sont nécessaires [4].

Si l'ensemble de cette démarche diagnostique ne permet aucune conclusion,

on retient alors le diagnostic de prurit idiopathique, qui n'est qu'un diagnostic d'attente. En effet, il faut savoir renouveler le bilan plus tard, et toujours avoir à l'esprit que des maladies graves, comme des lymphomes, peuvent se manifester pendant plusieurs années uniquement par un prurit *sine materia*.

NFS, plaquettes, VS, CRP
Ionogramme, urée, créatinine, calcémie, glycémie
Électrophorèse des protéines plasmatiques ± IEPP
Bilan hépatique
TSH
Fer, ferritine
Sérologies VIH, VHA, VHB, VHC
± parasitologie des selles si voyage
± biopsie cutanée (si suspicion de pemphigoïde bulleuse chez la personne âgée)
Radiographie thoracique
Échographie abdominale
NFS: numération-formule sanguine; VS: vitesse de sédimentation; CRP: C-reactive protein; IEPP: immunoelectrophorèse des protéines plasmatiques; TSH: Thyroid-stimulating hormone; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VHA: virus de l'hépatite A; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C.

TABLEAU I : Bilan paraclinique minimal devant un prurit isolé.

Prurit d'origine médicamenteuse
Insuffisance rénale chronique
Cholestase
● Lithiase biliaire
● Pancréatite
● Cancer du pancréas
● Métastases hépatiques ou pancréatiques
● Hépatites
● Cirrhose biliaire primitive
● Cholangite sclérosante primitive
● Cholestase gravidique
Hémopathies
● Lymphomes hodgkiniens ou non
● Gammapathies bénignes ou malignes
● Maladie de Vaquez
● Mastocytose
Troubles endocriniens et métaboliques
● Carence en fer
● Dysthyroïdies
● Hyperparathyroïdie
● Diabète
● Grossesse
● Tumeur carcinoïde
Maladies infectieuses
● Parasitoses
● Infection par le VIH
Prurit sénile
Prurit paranéoplasique

TABLEAU II : Causes possibles d'un prurit systémique.

3 critères obligatoires :

- prurit *sine materia* localisé ou généralisé,
- prurit chronique (> 6 semaines),
- pas de cause somatique.

3/7 critères facultatifs :

- relation chronologique entre la survenue du prurit et des événements de vie pouvant avoir une répercussion psychique,
- variations de l'intensité avec le stress,
- variations nyctémérales,
- prédominance pendant les périodes de repos ou d'inaction,
- trouble psychique associé,
- prurit qui peut être amélioré par des psychotropes,
- prurit qui peut être amélioré par des psychothérapies.

TABLEAU III: Critères diagnostiques d'un prurit psychogène.

Prurit résistant au traitement

Il s'agit d'une situation fréquente [5], et nous sommes beaucoup plus démunis dans le traitement du prurit que dans celui de la douleur. Les émoullients et antiprurigineux topiques ont souvent une efficacité limitée. Les antihistaminiques sont souvent peu efficaces car le prurit n'est en général pas lié à l'histamine : l'AMM est d'ailleurs limitée au traitement de l'urticaire et de la rhinite allergique. Notons toutefois que l'effet placebo peut être majeur dans le traitement du prurit, mais il est peu durable. Dans la mesure du possible, il faut bien entendu supprimer la cause du prurit et remettre éventuellement en cause le diagnostic étiologique.

Face à un prurit neuropathique localisé, la capsaïcine peut être très efficace. Elle n'est pas commercialisée en France sous forme de crème, mais des préparations magistrales sont possibles. Les premières applications sont un peu douloureuses, mais la sédation est obtenue en quelques

POINTS FORTS

- ➔ L'entretien avec le patient et l'examen clinique permettent en général de faire le diagnostic étiologique d'un prurit, ou au moins d'avoir une orientation diagnostique.
- ➔ Si nécessaire, le bilan complémentaire doit être orienté.
- ➔ Il ne faut pas confondre prurit psychogène et prurit idiopathique.
- ➔ Le traitement du prurit est souvent difficile. Les antihistaminiques sont inefficaces dans la grande majorité des cas.

jours. L'usage de patchs est réservé à des équipes spécialisées.

Les dermocorticoïdes locaux ne sont pas recommandés en l'absence d'inflammation visible. En revanche, le tacrolimus topique peut éventuellement être intéressant (hors AMM) du fait d'un effet spécifique sur les neurones.

Les ultraviolets A ou B ont une action antiprurigineuse dans des circonstances très variées. Les séances doivent être suivies de l'application d'émoullients, car la xérose suivant la puvathérapie ou l'UVB thérapie est une cause classique de prurit.

Plusieurs psychotropes ont une action antiprurigineuse, qu'ils soient anxiolytiques (hydroxyzine) ou antidépresseurs (doxépine, fluoxétine et autres inhibiteurs de recapture de la sérotonine).

La naloxone, antagoniste des opiacés, est essentiellement utilisée dans les prurits d'origine hépatique et dans les prurits secondaires à l'utilisation d'opiacés. Mais la naltrexone, utilisable *per os*, est d'emploi beaucoup plus facile, à la dose de 1 comprimé/jour. Elle peut représenter une alternative dans de multiples prurits résistants à la thérapeutique. Mais son AMM est limitée au traitement de l'alcoolisme.

La gabapentine ou la prégabaline sont très utilisées dans les prurits neuropathiques, mais trouvent aussi leur place dans de nombreuses autres indications dont le prurit urémique.

L'acupuncture peut être utilisée contre le prurit. Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a montré son efficacité [6], puis une autre a montré des effets équivalents à ceux d'un antihistaminique [7].

La crénothérapie, les techniques de relaxation, les psychothérapies (psychanalyse, psychothérapie de soutien ou comportementale) ont parfois un effet remarquable. Dans tous les cas, il est important d'écouter le patient et de démonter le cercle vicieux prurit-vécu anxigène ou dépressogène-prurit.

Conclusion

La prise en charge du prurit doit commencer par la recherche d'une étiologie, le bilan paraclinique devant être orienté par la clinique. Ensuite, le traitement doit être étiologique si possible, et sinon symptomatique. Cette prise en charge peut être vraiment difficile, et il est souhaitable que des centres de prise en charge spécialisés, similaires aux Centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD), puissent être mis en place.

REVUES GÉNÉRALES

Prurit

Bibliographie

- MISERY L, STÄNDER S. Pruritus. Springer-Verlag, 2010.
- BRENAUT E, MISERY L. Prurit. *Rev Prat*, 2014;64:1164-1167.
- MISERY L, BRENAUT E, LE GARREC R *et al.* Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol*, 2014;10:408-416.
- MISERY L, ALEXANDRE S, DUTRAY S *et al.* Functional itch disorder or psychogenic pruritus: suggested diagnosis criteria from the French Psychodermatology Group. *Acta Derm Venereol*, 2007;87:341-344.
- WEISSHAARE, SZEPIETOWSKI JC, DARSOW U *et al.* European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:563-581.
- PFAB P, HAMMES M, BACKER M *et al.* Preventive effect of acupuncture on histamine-induced itch: a blinded, randomized, placebo-control, crossover trial. *J Allergy Clinical Immunol*, 2005;116:1386-1388.
- PFAB P, KIRCHNER MT, HUSS-MARP J *et al.* Acupuncture compared with oral antihistamine for type I hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis: a patient- and examiner-blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy*, 2012;67:566-573.

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

Greffe cellulaire autologue dans le vitiligo

De nombreux patients ne répondent pas aux traitements classiques du vitiligo ou rechutent après. Les traitements chirurgicaux constituent alors une alternative qui vise à remplacer les mélanocytes déficients à partir de sites donneurs normalement pigmentés du même patient.

Le kit Viticell facilite le prélèvement et le traitement des cellules épidermiques autologues. Il s'agit d'un kit à usage unique, prêt à l'emploi, qui permet de réaliser une suspension cellulaire en 1 à 2 heures "au pied du patient" (à l'hôpital ou au cabinet) quand plusieurs heures en laboratoire étaient nécessaires autrefois. Les cellules obtenues sont en nombre suffisant et présentent un taux de viabilité élevé (94 %) et un taux de mélanocytes de 1 %. La suspension cellulaire peut être utilisée pour le traitement de lésions de grande surface, jusqu'à 10 fois la taille du greffon prélevé (< 100 cm²), le ratio recommandé étant de 5 fois la taille de la biopsie.

La suspension cellulaire obtenue avec le kit Viticell ne doit pas être appliquée sur une plaie infectée ou nécrotique. Le kit ne doit pas être utilisé chez les patients hypersensibles à l'acide hyaluronique ou à la trypsinase. Il doit être conservé entre +2 et +8 °C dans son emballage d'origine jusqu'à utilisation.

Viticell est commercialisé depuis janvier 2015 par les laboratoires Génévrier au prix de 480 € TTC et peut être commandé sur le site www.viticell.com. Il n'est pas remboursé et ne fait pas l'objet d'une prise en charge.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Génévrier.

Stelara dans le traitement des adolescents atteints de psoriasis modéré à sévère

Janssen-Cilag a annoncé que le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments a émis un avis favorable recommandant l'autorisation d'utilisation de Stelara (ustékinumab) pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus, en cas de contrôle inadéquat ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Le CHMP a émis cet avis en s'appuyant sur un examen des données issues de l'étude CADMUS, un essai de phase 3 multicentrique, contrôlé par placebo, en double aveugle, randomisé, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de Stelara chez les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. La décision de la Commission européenne, qui s'appuiera sur l'avis favorable du CHMP, est attendue au cours du troisième trimestre 2015 et sera suivie par l'évaluation du remboursement de cette extension d'indication par la Commission de la transparence.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Janssen-Cilag.

LASERS

Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

L'hyperhidrose, ou quand la chaleur ne fait plus suer



→ H. CARTIER¹, B. PUSEL²,
T. FUSADE³

Avec une nette prédominance pour les zones axillaires, la prévalence de l'hyperhidrose est estimée aux États-Unis à moins de 3 %. Il faut, bien sûr, distinguer ce véritable handicap pathologique avec une sécrétion qui ne répond plus au système de thermorégulation neuro-sudorale d'une sudation invalidante, naturelle mais qui touche bien plus que 3 % des individus. Les causes générales neuroendocrines, cérébrales ou médicamenteuses sortent de notre propos.

Les médias, par publicités interposées, n'ont en tout cas de cesse de répéter que la sudation est un mal facilement corrigé pour une durée "48 h chrono". Le chlorure d'aluminium reste le principe actif le plus utilisé, mais sa mise au pilori en France en a réduit les concentrations et, de fait, son efficacité. La iontophorèse des zones palmoplantaires ou axillaires donne des résultats intéressants mais

inconstants, et nécessite des séances régulières qui lassent le patient.

Pour les hyperhidroses généralisées, on peut essayer les anticholinergiques tels l'oxybutynine de 2,5 mg à 10 mg/jour hors AMM, mais il faut accepter son cortège d'effets secondaires et un échappement fréquent à moyen terme. En dehors du traitement radical par sympathectomie transthoracique, il y a bien évidemment la toxine botulinique. La facilité d'exécution de la séance ainsi que la relative indolence de la petite aiguille nécessaire à l'injection apporte des résultats efficaces pour des surfaces forcément limitées, surtout si on respecte l'AMM française, à savoir uniquement les zones axillaires. Certains praticiens diluent la toxine botulinique avec de la lidocaïne pour réduire la douleur ; d'autres ont essayé de la faire pénétrer par iontophorèse avec des résultats peu probants. À noter que l'effet de la toxine n'est pas altéré par l'usage de lasers épilatoires quels qu'ils soient [1].

On en vient donc aux sources de chaleur : si certaines publications rapportent des hyperhidroses aggravées ou déclenchées après des séances de laser épilatoire, au vu du nombre de patients épilés tous les jours dans le monde, bien peu se plaignent dans la réalité de cet effet paradoxal.

Qu'en est-il des sources laser ?

En termes de technologie laser, la première source utilisée reste le laser Nd:YAG 1064 nm long pulse. Les petites séries ouvertes, contrôlées *versus* pla-

cebo démontrent son bénéfice certain, car ce laser allie une énergie importante à une profonde pénétration, suffisante pour atteindre les glandes sudorales situées dans l'hypoderme, dans des zones à peau fine comme les aisselles. Il est néanmoins notable de constater que si les effets sont manifestes, ils ne sont pas toujours histologiquement associés à une destruction massive des glandes sudorales comme on aurait pu le supposer. Tout est une question d'énergie et de durée d'impulsion (**fig. 1**). La quasi-totalité des études sont faites sur les zones axillaires, parfois inguinales.

Pour mémoire, les résultats d'une étude prospective (F. Aydin *et al.* en 2009) de 35 patients, traités par une épilation laser avec un Nd:YAG 1064 nm, étaient statistiquement décevants avec une absence totale d'amélioration de la sudation, voire pire pour la plupart des patients pour les deux critères d'évaluation (*Minor test* et HHDS). Heureusement, le résultat sur l'épilation était conforme à ce qu'on peut attendre du Nd:YAG 1064 nm ! [2]

En utilisation externe, le Nd:YAG peut induire tout au plus une sidération de la neurotransmission tout en conservant une glande sudorale *a priori* normale histologiquement, ce qui explique sûrement les effets temporaires selon les rares études de cas. Tout est une question d'énergie délivrée et surtout de durée d'impulsion. Que faut-il pouvoir supporter ? Des fluences bien au-delà des 50 j/cm² ? Qui plus est avec des temps au-delà des 50 ms pour affecter durablement les glandes ? Ce peut être fait sans problème avec le Nd:YAG 1064 nm mais

LASERS

Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

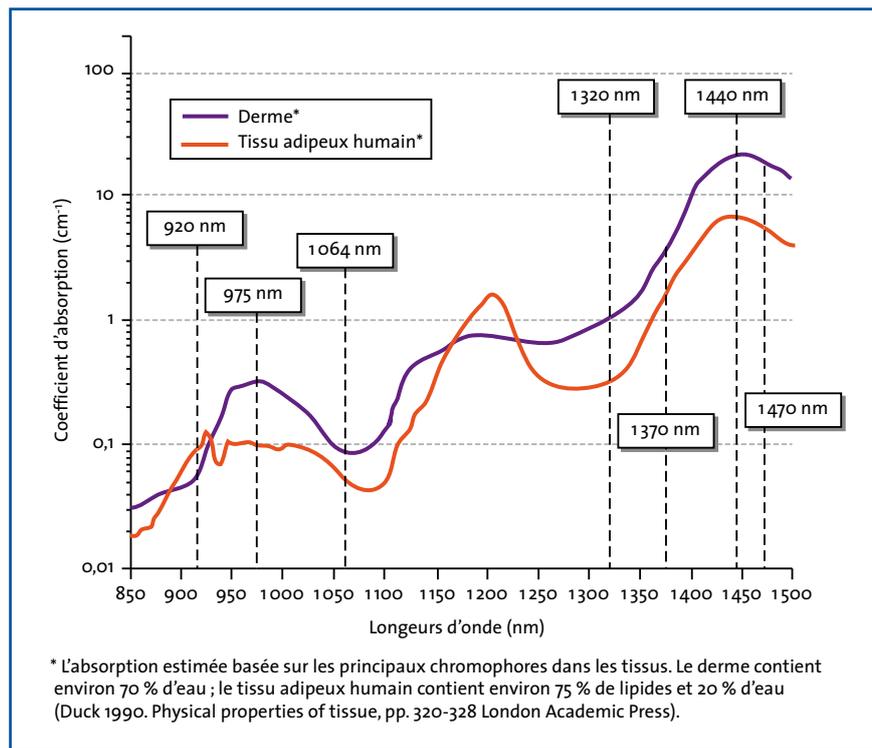


Fig. 1: L'absorption de la lumière dans le tissu adipeux et le derme.

avec la nécessité d'une gestion de la douleur, ou privilégier le passage d'une fibre laser sous-cutanée dont les résultats sont toujours pertinents avec une moindre énergie ? [3]

En 2008, Goldman *et al.* ont publié des résultats probants avec un laser Nd:YAG 1064 nm dont la fibre laser était insérée sous la peau comme pour une lipolyse laser. Bien que la source lumineuse soit la même, un mode d'utilisation bien différent explique la grande différence de résultats entre laser externe et endolaser [4].

D'autres sources laser ont été étudiées, comme celle de l'équipe franco-espagnole dirigée par Mordon et Trelles. Sur une série de 25 patients randomisée, comparative en quatre groupes : un laser 975 nm ayant une grande affinité pour l'eau, la combinaison de deux sources 975 et 924 nm, cette dernière ayant une affinité particulière pour la

graisse, un groupe curetage à la canule et un quatrième combinant curetage et laser combiné 975/924 [5]. Le protocole consistait à créer, comme pour le lipolaser Nd:YAG 1064 nm, sous anesthésie locale, une mini-intumescence et de passer en premier une canule de 2 mm de diamètre pour décoller les tissus afin de pouvoir passer ensuite une fibre optique pour les trois groupes concernés. Pour le groupe canule seul, il était procédé à un passage sous-cutané superficiel de la zone afin de détruire un maximum de glande. Pour le groupe combiné laser et canule, la canule devait décoller les tissus, suivi d'un second curetage après la séance laser 975 + 924 nm. Les résultats sont, au final, variable avec :

- une quasi absence de résultat pour le groupe laser 975 nm seul ;
- une petite diminution du flux sudoral pour le groupe combiné 975 + 924 ;
- un résultat conforme aux publications antérieures dans le groupe canule-curetage seul ;

– un résultat performant sur l'hyperhidration avec l'association lasers 975 + 924 et canule-curetage.

De même, avec le Nd:YAG 1440 nm, Caplin et Austin en 2014 constatent une réduction de la sudation de deux graduations sur l'échelle HDDS (*Hyperhidrosis disease severity scale*) qui en comporte 4 à 12 mois sur 72 % des 15 patients, mais il s'agit toujours de passer par une fibre sous-cutanée [6].

Ces modalités de traitement sont évidemment intrusives à la différence des exo-lasers dont nous disposons, mais elle a le mérite de rappeler que le raclage mécanique donne de bons résultats pour les zones axillaires. Par ailleurs, les sources laser Nd:YAG 1064 nm, Nd:YAG 1320 nm, ou le 1440 nm, sont aussi efficaces dans les études rapportées depuis presque 10 ans en utilisant le même mode de destruction : le passage obligatoire d'une fibre sous la peau pour apporter un maximum d'énergie [7].

Les autres ondes, plus chaudes, plus fortes...

La radiofréquence avec ses micro-aiguilles donnent, sur quelques publications récentes, des résultats intéressants : 6 mois de diminution du flux sudoral si on utilise des énergies suffisantes et des temps supérieurs à 140 ms ainsi que des aiguilles de 1,5 à 3,5 mm afin de traverser suffisamment le derme. Les séances se font au minimum sous anesthésie topique, mais l'intumescence par lidocaïne est autorisée. Il faut, dans la plupart des cas rapportés, 3 à 4 séances pour obtenir une réduction sur champ microscopique de 60 à 40 glandes sudoripares à 1 mois *a priori* encore viable, associée bien sûr avec une réaction inflammatoire attendue [8].

Les ultrasons focalisés ne font pas encore l'objet de publication sur l'hyperhidrose, mais comme ils peuvent induire une

destruction avec des points de coagulation aux mêmes profondeurs, on peut penser que la répétition des séances pourrait donner des résultats similaires à la radiofréquence [9].

Les publications sur les micro-ondes focalisées sont toutes issues d'un seul appareil actuellement breveté. La pièce à main à usage unique ressemble à celles utilisées pour les ultrasons focalisés. Il faut environ 25 minutes pour traiter une zone axillaire, sachant qu'un tir sur 3 cm² dure en moyenne 25 secondes. Un système d'aspiration permet de tirer la peau pour assurer un contact associé à un refroidissement par effet Peltier. Une grille d'un tatouage éphémère est appliquée avant sur les zones de passage afin de bien délimiter la zone de traitement. La douleur engendrée nécessite une anesthésie locale à l'aiguille, un pack de glace durant 20 minutes et la prise d'AINS. Les patients rapportent un inconfort de 3 jours avec l'obtention d'un œdème important (petit pamplemousse) sous les bras et une douleur mesurée. Il y a quelques ecchymoses mais rien de bien méchant sur les cas traités. De plus, même les poils ont disparu ! Mais c'est une autre histoire... Les premières études de Huong et Lupin rapportent des résultats sur 31 patients impressionnants avec une satisfaction patient et échelle d'efficacité respectivement de 90 et 82 % à 12 mois et de 100 % pour les deux indices à 18 mois. Histologiquement, il y a une nécrose des glandes au 11^e jour et une réduction significative du nombre

de glandes à 6 mois. L'étude de Nestor *et al.* [11], en 2014, ne fait que corroborer les résultats considérés comme définitifs passé 1 an et plus de suivi. Les bonnes nouvelles s'accompagnent aussi de moins bonnes, le prix de la bête, le consommable, le temps passé, les brevets et le marketing en feront un coût de la séance estimée à 3 000-4 000 €. Une bagatelle ! Mais sur le long terme, pour des patients très gênés, cela se discute... à condition que les résultats soient confirmés par d'autres études indépendantes.

Conclusion

Pour vaincre l'hypersudation, il faut un "bon coup de chaleur" et avoir une source qui puisse la délivrer au plus près de la zone derme profond-hypoderme.

Bibliographie

1. PAUL A, KRANZ G, SCHINDL A *et al.* Diode laser hair removal does not interfere with botulinum toxin A treatment against axillary hyperhidrosis. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2010;42:211-214.
2. AYDIN F, PANCAR GS, SENTURK N *et al.* Axillary hair removal with 1064-nm Nd:YAG laser increases sweat production. *Clin Exp Dermatol*, 2010;35:588-592.
3. LETADA PR, LANDERS J T, NATHAN S *et al.* Treatment of focal axillary hyperhidrosis using a long-pulsed Nd:YAG 1064 nm laser at hair reduction settings. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:59-63.
4. GOLDMAN A, WOLLINA U. Subdermal Nd:YAG laser for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*, 2008;34:756-762.
5. LECLÈRE FM, MORENO-MORAGA J, ALCOLEA JM *et al.* Efficacy and safety of laser therapy on axillary hyperhidrosis after one year follow-up: a randomized blinded controlled trial. *Lasers Surg Med*, 2015;47:173-179.
6. CAPLIN D, AUSTIN J. Clinical evaluation and quantitative analysis of axillary hyperhidrosis treated with a unique targeted laser energy delivery method with 1-year follow-up. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:449-456.
7. KOTLUS BS. Treatment of refractory axillary hyperhidrosis with a 1320-nm Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*, 2011;13:193-195.
8. FATEMI NAEINI F, POURAZIZI M, ABTAHI NAEINI B *et al.* A novel option for treatment of primary axillary hyperhidrosis: fractionated microneedle radiofrequency. *J Postgrad Med*, 2015;61:141-143. doi: 10.4103/0022-3859.153111.
9. WHITE WM, MAKIN IR, BARTHE PG *et al.* Selective creation of thermal injury zones in the superficial musculoaponeurotic system using intense ultrasound therapy: a new target for noninvasive facial rejuvenation. *Arch Facial Plast Surg*, 2007;9:22-29.
10. HONG HC, LUPIN M, O'SHAUGHNESSY KF. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*, 2012;38:728-735.
11. NESTOR MS, PARK H. Safety and efficacy of micro-focused ultrasound plus visualization for the treatment of axillary hyperhidrosis. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014;7:14-21.

¹ Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

² Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



SCIENCE. RESULTS. TRUST

SYNERON CANDELA®

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

Inhibiteur de la C1 estérase (ICE): administration sous-cutanée efficace: un plus chez l'enfant

GIARDINO F, CICARDI M, NERI S. Use of subcutaneous-C1 INH for acute therapy and prophylaxis of a child with HAE. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:296-297.

Les auteurs rapportent le cas d'un enfant de 16 mois présentant un déficit congénital en ICE. Il a été traité avec succès par administration intraveineuse d'ICE d'origine plasmatique, mais des problèmes de voie d'abord ont conduit les auteurs à administrer l'ICE par voie sous-cutanée. Cette administration s'est montrée efficace, et a permis la prise en charge simple et à domicile de l'enfant par ses parents en cas de nécessité. Le déficit congénital en ICE s'exprime rarement dans l'enfance. Il s'agit de la première observation montrant l'efficacité de l'administration sous-cutanée d'ICE optimisant la prise en charge des enfants en bas âge.

Nouveaux biomarqueurs de l'asthme, nouvelles perspectives thérapeutiques anti-IL5 (mepolizumab)

HILVERING B, PAVORD ID. What goes up must come down: biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy*, 2015;45:1162-1169.

Il existe un sous-groupe de patients asthmatiques chez lesquels les taux d'IgE sont normaux sans terrain atopique. Ces asthmes sont difficiles à traiter. L'inflammation bronchique chez ces patients apparaît donc indépendante d'une stimulation allergénique. Les cellules immunitaires impliquées dans ce type d'asthme sont les nuocytes (identifiés en 2010) ou ILC (*Innate lymphoid cells*). Les cellules appartenant à la sous-classe ILC2's sont capables de synthétiser de grandes quantités d'IL5 et d'IL3, mais pas d'IL4. Ainsi, des molécules spécifiquement dirigées contre ces deux cytokines (IL5 et IL3) pourraient être intéressantes dans la prise en charge de ces asthmes particuliers.

Les éosinophilies et les basophiles expriment IL5. Cette production peut être bloquée par des anti-IL5 ou des anti-L5R.

Les premières molécules utilisées ont fait l'objet des études randomisées. Le mepolizumab montre une discordance entre des effets biologiques très significatifs (diminution de l'éosinophilie sanguine et dans les expectorations) mais une efficacité clinique modeste. Le mepolizumab paraît plus intéressant concernant la réduction de la fréquence des attaques d'asthme ou sur la diminution plus rapide des doses nécessaires de cortisone.

Susceptibilité génétique et syndrome de Stevens-Johnson : des progrès en cours grâce aux analyses génomiques

UETA M, SAWAI H, SOTOZONO C *et al.* IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:1538-1545.

La pathogénie du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) est encore imparfaitement connue. Il existe très probablement des facteurs de prédisposition génétique à ces toxidermies sévères. Cet article fait le point sur cette question en indiquant que certains génotypes HLA sont plus particulièrement associés aux toxidermies bulleuses sévères.

Ainsi, HLA-B*15:02 et HLA-B*31:01 prédisposent au SSJ à la carbamazépine, HLA-B*58:01 au SSJ à l'allopurinol, HLA-A*2:06 et HLA-B*44:03 au SSJ aux AINS.

Au terme d'une analyse génomique large, les auteurs ont identifié un nouveau gène de susceptibilité n'appartenant pas au système HLA, le gène IKZF1 (populations japonaise, coréenne et indienne). De manière intéressante, ce gène a été rapporté comme en association au lupus érythémateux (toxidermies fréquentes au cours du lupus). L'analyse de plus en plus fine du génome humain permettra sans doute à l'avenir de déterminer de manière prédictive les profils génétiques de susceptibilité à ces toxidermies extrêmement sévères, encore imprévisibles aujourd'hui.

Prévention de la sensibilisation aux allergènes alimentaires par immunothérapie épicutanée : un modèle expérimental aujourd'hui, un traitement demain ?

MONDOULET L, DIOSZEGHY V, PUTEAUX E *et al.* Specific epicutaneous immunotherapy prevents sensitization to new allergens in a murine model. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:1546-1557.

L'allergie au lait de vache (LDV) augmente le risque de sensibilisation à d'autres allergènes alimentaires chez l'enfant. L'hypothèse des auteurs est qu'une immunothérapie épicutanée

née vis-à-vis des allergènes de LDV peut prévenir la sensibilisation ultérieure à d'autres allergènes alimentaires.

Dans ce modèle expérimental, des souris BALB/c sensibilisées aux protéines de lait de vache *per os* ont été traitées par application d'allergène de protéines de LDV par voie épicutanée pendant 6 semaines. Les souris ont ensuite subi une procédure de sensibilisation *per os* à la cacahuète. Elles ont ensuite été exposées à un régime riche en cacahuètes censé induire une œsophagite à éosinophiles. L'immunothérapie préalable par application épicutanée de protéines de LDV a prévenu, dans ce modèle et dans ces conditions d'expérimentation, la sensibilisation à la cacahuète (diminution des cytokines TH2 et diminution de l'infiltration œsophagienne à éosinophiles).

Ainsi, dans ce protocole sur cette espèce animale, une immunothérapie épicutanée utilisant un allergène alimentaire auquel la souris est allergique a permis de prévenir la sensibilisation ultérieure à un autre allergène alimentaire. L'intervention des lymphocytes T régulateurs (Treg) est fortement suspectée dans le mécanisme qui préside à ce phénomène, qui pourrait s'avérer tout à fait intéressant si ces travaux sont confirmés et développés.

L'eczéma chronique, comme le psoriasis, expose aux risques cardiovasculaires

SILVERBERG JI, GREENLAND P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:721-728.

L'eczéma est associé à des troubles du sommeil et à une altération de la qualité de vie. Ces facteurs peuvent avoir un effet négatif sur le développement psychosocial et entraîner des troubles du comportement qui peuvent constituer des facteurs de risque pour des pathologies cardiovasculaires chez ces patients.

Les auteurs ont analysé les résultats d'une enquête menée auprès de 27 157 patients comparés à une population témoin de 34 525 sujets. Les patients atteints d'eczéma ont une consommation tabagique supérieure avec un âge d'une consommation plus jeune. Ils ont une consommation d'alcool supérieure, une activité physique réduite, un indice de masse corporelle supérieur. Il existe dans la population des patients atteints d'eczéma une prévalence de l'hypertension artérielle supérieure et un état très diabétique plus fréquent. Ainsi, il a récemment été montré, au cours du psoriasis, l'eczéma chronique prédispose au risque de maladies cardiovasculaires.

L'interprétation de cette étude est encore préliminaire : association génétique ou induction de troubles du comportement inhérents à l'altération de la qualité de vie de l'eczéma. Quoi

qu'il en soit, cet élément doit désormais être pris en compte dans la gestion globale au long cours des patients atteints d'eczéma chronique.

Efficacité réduite des auto-injections d'adrénaline au cours des anaphylaxies sévères chez des patients obèses ?

JOHNSTONE J, HOBBS S, PAREKH D *et al.* Excess subcutaneous tissue may preclude intramuscular delivery when using adrenaline autoinjectors in patients with anaphylaxis. *Allergy*, 2015;70:703-706.

L'injection d'adrénaline est un traitement d'urgence, parfois nécessaire au cours des réactions anaphylactiques sévères, en auto-injectable. La voie intramusculaire agit mieux et plus rapidement que la voie sous-cutanée. La question se pose, compte tenu de la taille standard des aiguilles, de l'efficacité d'une injection chez les patients obèses. En effet, l'épaisseur du pannicule adipeux, chez ces patients, peut empêcher l'accès aux muscles lors de l'injection.

Cette étude a inclus 23 patients. Chez 68 % d'entre eux, l'épaisseur du pannicule adipeux (mesuré par échographie) était supérieure à la longueur standard des aiguilles (15 mm) au niveau du site d'injection habituelle (face antérieure des cuisses). Pour ces patients, il semble nécessaire de mettre au point de nouveaux dispositifs auto-injectables intégrant cette dimension avec, dans l'idéal, des tailles d'aiguilles adaptées à l'épaisseur du pannicule adipeux mesurée par échographie.

Statut en vitamine D de la femme enceinte et prédisposition à l'atopie du nouveau-né

CHIU CY, HUANG SY, PENG YC *et al.* Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:337-343.

Certains travaux ont suggéré que des taux plasmatiques faibles de vitamine D au cours de la grossesse pourraient prédisposer l'enfant aux manifestations de l'atopie et aux sensibilisations précoces. Ce travail a inclus 164 couples mère-enfant. Une carence en vitamine D (< 30 ng par millilitre) a été observée dans 80 % des cas chez les femmes enceintes, avec en corollaire un taux faible de vitamine D chez les nouveau-nés.

Le critère d'évaluation était le dosage des IgE spécifiques dirigés contre des allergènes alimentaires et d'environnement à 6 mois, 1, 2, 3 et 4 ans. Les enfants nés d'une mère ayant une carence en vitamine D, inférieure à 20 ng par millilitre, ont une prévalence d'IgE supérieure. Des taux plus élevés de vitamine D chez la mère ont été associés à un risque diminué d'eczéma et d'asthme, sans que cela soit statistiquement significatif.

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie

Il est aujourd'hui encore difficile de conclure formellement, compte tenu du faible nombre d'études sur le rôle d'une carence en vitamine D maternelle, sur la prédisposition de l'enfant à l'atopie. En attendant, il convient d'être vigilant pour des grossesses en cas de terrain atopique d'un ou des deux parents.

Mastocytoses systémiques : intérêt respectif du dosage de la tryptase sérique et de l'héparine plasmatique

VYSNIAUSKAITE M, HERTFELDER HJ, OLDENBURG J *et al.* Determination of plasma heparin level improves identification of systemic mast cell activation disease. *PLoS ONE*, 2015;10:e0124912.

Les désordres systémiques liés à l'activation mastocytaire sont l'expression de la libération pathologique en excès de médiateurs des mastocytes relatifs à des mutations génétiques spécifiques. Certaines de ces mutations entraînant une prolifération des mastocytes, on parle alors de mastocytose systémique (mutations somatiques de l'exon17 du gène *c-kit* de la tyrosine kinase). Une autre entité plus récemment identifiée, le syndrome d'activation mastocytaire systémique, exprime les symptômes des mastocytoses systémiques sans qu'il y ait, à la différence des mastocytoses systémiques, de prolifération cellulaire. La prévalence des mastocytoses systémiques est de 0,3/100 000 en Allemagne, 13/100 000 aux Pays-Bas. La prévalence du syndrome d'activation mastocytaire systémique est 5 à 10 % plus élevée.

Les symptômes de ces deux pathologies sont non spécifiques, et la génétique est complexe à mettre en œuvre en pratique courante. Il est donc important d'avoir des marqueurs biologiques simples permettant de faire un diagnostic et d'orienter la surveillance et le traitement. La mesure de la tryptase sérique est aujourd'hui le dosage le plus couramment utilisé. Des taux plasmatiques supérieurs à 20 ng par millilitre ont une sensibilité diagnostique de 80 à 85 % dans les mastocytoses systémiques et seulement de 8 % dans les syndromes d'activation mastocytaire systémique. Il est donc nécessaire d'identifier d'autres médiateurs.

Ce travail a étudié la sensibilité du dosage de l'héparine plasmatique dans le diagnostic des désordres systémiques de l'activation mastocytaire. L'héparine plasmatique a une sensibilité de 41 % dans le diagnostic des syndromes d'activation mastocytaire et de 27 % dans celui des mastocytoses systémiques. On peut donc en conclure que le dosage de la tryptase sérique demeure l'analyse de référence pour le diagnostic des mastocytoses systémiques, et que le dosage de l'héparine plasmatique pourrait être plus utile dans le diagnostic des syndromes d'activation mastocytaires systémiques.

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