



LE DOSSIER :

Vascularites systémiques de l'enfant

NOUVEAU

Fiche de dermoscopie n° 1

Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Syndrome des flushs gustatifs

Rôle du dermatologue dans la prise en charge d'une patiente souffrant d'un délire parasitaire

Fasciite nécrosante : comment la prendre en charge ?



MAINTENANT DISPONIBLE



Cosentyx[®]
secukinumab

Cosentyx[®] (150 mg en solution injectable) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique : Cosentyx[®] 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.*

Médicament d'exception : prescription dans le respect des termes de la FIT
--

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 16 septembre 2015.



NOVARTIS
PHARMACEUTICALS



13^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE

A large, abstract graphic composed of numerous overlapping, thick brushstrokes in a variety of colors including yellow, blue, pink, orange, green, and black. The strokes are dynamic and expressive, creating a sense of movement and energy. They are layered behind a central white text box.

**Retenez dès aujourd'hui
les dates des prochaines JIRD**

Jeudi 19 octobre 2017

et

Vendredi 20 octobre 2017

Un programme d'apprentissage destiné à vos patients

L'objectif de ce programme est de favoriser
et suivre l'appropriation par les patients
des gestes techniques permettant le bon usage
de la spécialité ENBREL (etanercept).

Le laboratoire Pfizer met en place un service d'accompagnement de l'auto-injection, le programme **TOGETHER***⁽¹⁾, pour les patients traités par la **spécialité ENBREL® (etanercept)**.

Ce programme est un service d'informations et d'accompagnement au geste lié à l'auto-injection d'ENBREL® délivrés par une **infirmière dédiée**. Il ne peut être proposé que par les médecins spécialistes habilités à prescrire ENBREL® et avec le consentement des patients, ceci dès le **début de son traitement et pour une durée de trois mois**.

En tant que prescripteur potentiel, vous êtes le seul professionnel de santé pouvant proposer aux patients traités par ENBREL® d'entrer dans ce programme.

Nos délégués médicaux sont à votre disposition pour vous présenter, à l'occasion d'une visite dédiée, le déroulement du **programme TOGETHER***, ainsi que les modalités d'inscription des patients.

Dans cette attente et pour tout renseignement complémentaire, le numéro vert du programme **TOGETHER*** : **0 800 00 46 43** est à votre disposition.



* Ensemble

⁽¹⁾Le programme TOGETHER* s'inscrit en conformité avec le cadre réglementaire de la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire du 21 juillet 2009. Il est opéré par Mondial Assistance pour le compte de Pfizer et a fait l'objet d'une autorisation de la part de la Commission Nationale Informatique et Libertés et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.



réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez,
Dr R. Baran, Pr N. Basset-Seguin,
Dr P. Beaulieu, Pr C. Bedane,
Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy,
Pr B. Cribier, Pr Y. De Prost,
Pr V. Descamps, Pr L. Dubertret,
Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob,
Pr J.P. Lacour, Pr C. Lebbé,
Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni,
Dr S. Mordon, Pr J.P. Ortonne,
Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat,
Dr S. Dahan, Pr O. Dereure,
Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer,
Dr I. Moraillon, Dr N. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél.: 01 47 00 67 14
Fax: 01 47 00 69 99
E-mail: info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire: 0117 T 81119
ISSN: 1155-2492
Dépôt légal: 3^e trimestre 2016



Septembre 2016
Cahier 1

#254

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

9 Éditorial
M. Piram

11 La vascularite à IgA
(purpura rhumatoïde)
M. Piram

16 La maladie de Kawasaki
C. Galeotti

20 Les vascularites pédiatriques:
PAN et vascularite à ANCA
F. Uettwiller

26 Actualités sur la maladie de Behçet
de l'enfant
T.-A. Tran

32 Artérite de Takayasu
à l'âge pédiatrique
T.-A. Tran

35 En pratique, on retiendra

REVUES GÉNÉRALES

42 Dermatofibrosarcome
de Darier-Ferrand
I. Chami, C. Pagès, C. Lebbé

46 Syndrome des flushs gustatifs ou
syndrome du nerf auriculotemporal:
syndrome de Lucie Frey
G. Dutau

51 Rôle du dermatologue dans la prise
en charge d'une patiente souffrant
d'un délire parasitaire
M. Schollhammer, M. Chastaing

55 Fasciite nécrosante: comment la
prendre en charge?
C. Hua, E. Sbidian, R. Bosc,
J. Niddam, J.-W. Decousser,
O. Chosidow

FICHE PRATIQUE

37 Fiche de dermoscopie n° 1
L. Thomas

Un cahier 2, "Dermatologie Esthétique n°11",
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 14.

 **Picato[®]**
(mébutate d'ingénol) Gel
150 µg/g, 500 µg/g

Traitement des Kératoses Actiniques*

Traitement cutané des Kératoses Actiniques discrètes, cliniquement typiques, non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes

LEO[®]

*discrètes cliniquement typiques, non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques



Place dans la stratégie thérapeutique : Picato[®] sera donc réservé aux kératoses actiniques cliniquement typiques, discrètes, non-hypertrophiques, non-hyperkératosiques, multiples et rapprochées, en cas de contre-indication aux traitements de première intention et en premier lieu à la cryothérapie. En cas d'échec de la prise en charge initiale bien conduite, il n'y a pas de donnée disponible permettant d'orienter le choix du prescripteur (avis de la commission de la transparence de Picato[®] du 26 juin 2013)

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78960 Voisins le Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr



LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

Éditorial

La plupart des vascularites systémiques peuvent toucher enfants et adultes. Certaines n'existent pas chez l'enfant, comme l'artérite à cellules géantes (maladie de Horton), et d'autres sont bien plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, comme la maladie de Kawasaki et la vascularite à IgA (purpura rhumatoïde). La maladie de Kawasaki affecte principalement les enfants de moins de 5 ans et la vascularite à IgA touche surtout les enfants d'âge scolaire. Les autres vascularites sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.

En 2005, l'*European League against Rheumatism* (EULAR) et la *Paediatric Rheumatology European Society* (PREs) ont publié une classification des vascularites adaptée aux pathologies de l'enfant [1]. Cette classification est basée sur la taille des vaisseaux atteints comme la classification adulte, mais elle sépare les vascularites des petits vaisseaux granulomateuses des non granulomateuses, et inclut une catégorie "autres vascularites" où figurent les vascularites ne pouvant pas être classées selon la taille des vaisseaux atteints, comme la maladie de Behçet qui peut toucher toutes tailles de vaisseaux.



→ M. PIRAM

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

I. Gros vaisseaux prédominants

- Artérite de Takayasu.

II. Moyens vaisseaux prédominants

- Périartérite noueuse systémique.
- Périartérite noueuse cutanée.
- Maladie de Kawasaki.

III. Petits vaisseaux prédominants**A. Granulomateuses**

- Granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée maladie de Wegener).
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement appelée maladie de Churg-Strauss).

B. Non granulomateuses

- Polyangéite microscopique.
- Vascularite à IgA (anciennement appelée purpura rhumatoïde).
- Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées.
- Vascularite urticarienne hypocomplémentémique.

IV. Autres vascularites

- Maladie de Behçet.
- Vascularites secondaires (infections, cancers, médicaments).
- Vascularites associées aux connectivites.
- Vascularite isolée du système nerveux central.
- Syndrome de Cogan.
- Inclassables.

TABEAU 1 : Classification des vascularites de l'enfant EULAR/PRES modifiée avec la nouvelle nomenclature de Chapel Hill.

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

Lors d'une seconde conférence de consensus internationale sur la nomenclature des vascularites tenue à Chapel Hill en 2012, certaines vascularites ont été renommées avec pour but de limiter les éponymes dans la terminologie médicale et de décrire les maladies sur une base physiopathologique [2]. Le **tableau I** reprend la classification des vascularites de l'enfant modifiée avec la nouvelle nomenclature.

Dans ce dossier, nous avons fait le choix de revoir en détail les deux vascularites pédiatriques que sont la vascularite à IgA et la maladie de Kawasaki. Nous avons également voulu parler de la périartérite noueuse, de la granulomatose avec polyangéite, de l'artérite de Takayasu et de la maladie de Behçet, pour lesquelles existent des critères de classification pédiatriques [3, 4] et qui peuvent avoir des aspects cliniques, étiologiques ou pronostiques différents chez l'enfant comparé à l'adulte. Les traitements se calquent souvent sur ceux de l'adulte, car il existe très peu d'études randomisées contrôlées dans ces pathologies rares chez l'enfant.

Bibliographie

1. OZEN S, RUPERTO N, DILLON MJ *et al.* EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*, 2006;65:936-941.
2. JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1-11.
3. OZEN S, PISTORIO A, IUSAN SM *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 2010;69:798-806.
4. KONE-PAUT I, SHAHRAM F, DARCE-BELLO M *et al.* Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:958-964.

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

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

La vascularite à IgA (purpura rhumatoïde)

RÉSUMÉ : Le purpura rhumatoïde, renommé vascularite à IgA, est une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux touchant principalement la peau, les articulations, le tube digestif, le rein et, plus rarement, d'autres organes. C'est la vascularite la plus fréquente chez l'enfant et son pronostic est principalement lié à la survenue d'une atteinte rénale ou à la sévérité de l'atteinte digestive.

La maladie évolue le plus souvent favorablement, mais elle est source d'une anxiété importante de l'enfant et de sa famille de par la symptomatologie parfois impressionnante en phase aiguë, mais aussi devant l'impuissance médicale à prédire ou prévenir l'évolution défavorable de la maladie.



→ M. PIRAM

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

La vascularite à immunoglobulines de type A (IgAV) est la vascularite systémique la plus fréquente chez l'enfant. Elle a été décrite pour la première fois par le docteur William Heberden à la fin du XVIII^e siècle [1]. Connue sous diverses appellations (purpura de Henoch-Schönlein, purpura rhumatoïde, purpura allergique, purpura anaphylactoïde, purpura d'hypersensibilité), elle fut renommée en 2012 vascularite à IgA lors d'une conférence de consensus internationale qui avait pour but de limiter l'utilisation d'éponymes dans la terminologie médicale et de décrire les maladies sur une base physiopathologique [2].

L'IgAV est une vascularite des petits vaisseaux qui touche principalement la peau, les articulations, le tube digestif, le rein et, plus rarement, d'autres organes. Un défaut de glycosylation de la région charnière des IgA1 est responsable de la formation de complexes immuns à haut poids moléculaire menant à une diminution de clairance des IgA1 et à leur dépôt dans la paroi vasculaire et dans le mésangium rénal à l'origine des signes cliniques de la maladie [3].

Des critères de classification pédiatriques de la maladie ont été publiés en 2010 sous l'égide de trois sociétés savantes européennes : *European League against Rheumatism*, *Paediatric Rheumatology International Trial Organization* et *Paediatric Rheumatology European Society* (EULAR/PRINTO/PReS) [4]. Ces critères requièrent la présence d'un purpura prédominant aux membres inférieurs et un autre critère parmi les suivants :

- atteinte digestive (douleurs, invagination intestinale, hémorragie digestive) ;
- vascularite leucocytoclasique ou glomérulonéphrite avec dépôts prédominants d'IgA ;
- arthrites ou arthralgies ;
- protéinurie > 0,3 g/24 h (rapport albuminurie sur créatininurie > 30 mmol/mg) ou hématurie ≥ 2 + à la bandelette urinaire (> 5 globules rouges/champ).

Épidémiologie

L'IgAV survient aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, mais avec une nette prédilection pour l'enfant âgé de 3 à 12 ans [5]. Dans 93 % des cas, il s'agit

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

d'enfants de moins de 10 ans [6], avec un pic de fréquence vers l'âge de 6-7 ans. L'incidence annuelle est évaluée à environ 20 pour 100 000 enfants et 1 à 2 pour 100 000 adultes sans variation selon les années [7]. Une légère prédominance masculine est décrite. L'IgAV semble être une maladie ubiquitaire sans claire prédominance dans une région du monde ni dans un groupe ethnique. Une des caractéristiques épidémiologiques constamment retrouvée dans toutes les études est une saisonnalité de la maladie chez l'enfant. En effet, celle-ci débute le plus souvent en automne ou en hiver avec peu de cas en été, suggérant un facteur déclenchant environnemental, en particulier infectieux, et ce d'autant plus que 30 à 65 % des cas surviennent après une infection des voies aériennes supérieures.

Clinique

Les patients sont le plus souvent apyrétiques, mais une fièvre peut être présente dans 16 à 20 % des cas [8, 9].

Le purpura est un signe clinique obligatoire, présent chez 100 % des patients au cours de l'évolution. Il est le premier signe de la maladie dans 73 % des cas [9, 10]. Il s'agit d'un purpura vasculaire, palpable dans 98 % des cas [8], sans thrombopénie associée. Il est déclive, touchant toujours les membres inférieurs mais parfois les membres supérieurs, le tronc ou le visage [9] (**fig. 1**). Il peut être d'aspect pétéchial, ecchymotique, en plaques, vésiculo-bulleux (**fig. 2**) ou nécrotique. Un œdème des extrémités est rapporté dans 52 % des cas, principalement localisé aux niveaux des pieds et des chevilles. Il peut également toucher les mains, les paupières et le scrotum [9] (**fig. 3**). Une urticaire est associée dans environ 10 % des cas.

>>> **L'atteinte articulaire** décrite chez 54 à 90 % des patients est le symptôme



FIG. 1 : Purpura palpable, déclive, touchant les membres inférieurs et les coudes chez un enfant consultant pour une vascularite à IgA.



FIG. 2 : Le purpura peut être bulleux.



FIG. 3 : Un œdème des extrémités est fréquemment associé.

initial dans 15 à 24 % des cas [6, 9, 10]. Il s'agit essentiellement d'arthralgies touchant les grosses articulations des membres inférieurs (90 %) et/ou des membres supérieurs (20-29 %) [10, 11]. Ces arthralgies sont habituellement transitoires (en moyenne 3 jours), non déformantes et calmées par le repos [11].

>>> **L'atteinte digestive** décrite chez 51 à 64 % des patients est le premier

symptôme de la maladie chez 11 à 19 % des patients [6, 9, 10]. Il s'agit de douleurs abdominales menant à une hospitalisation dans 13 % des cas [10]. Les douleurs abdominales peuvent être accompagnées de nausées/vomissements, d'hémorragie digestive. L'invagination intestinale aiguë est une complication rare survenant chez 1 à 3 % des patients [9, 11]. Plus rarement, sont rapportées des perforations digestives.

>>> **L'atteinte rénale** survient plus fréquemment chez l'adulte que chez l'enfant [8, 12] ; elle est présente chez 79 à 84 % des adultes (> 20 ans) et 27 à 30 % des enfants (≤ 20 ans) dans les séries de Kang *et al.* (160 patients) [12] et Calvo-Rio *et al.* (417 patients) [8]. Dans les séries provenant de services de pédiatrie générale, l'atteinte rénale est modérée (hématurie ou protéinurie non néphrotique isolées) chez 80 à 88 % des enfants [9, 13]. Elle est sévère (syndrome néphrotique ou néphritique) dans 12 à 20 % des cas, dont 3 % d'insuffisance rénale terminale [9]. Un biais de recrutement (services de néphrologie) peut expliquer une fréquence plus élevée d'atteinte rénale sévère dans certaines études. Son apparition est habituellement précoce, survenant dans 75 % des cas dans les 15 premiers jours d'évolution de la maladie [9]. Ce taux monte à près de 90 % à 1 mois d'évolution et atteint quasiment 100 % avant la fin du 2^e mois [6, 9, 13]. Dans de rares cas, l'atteinte rénale peut survenir plus tardivement.

>>> **L'hypertension artérielle** est présente généralement chez les patients ayant une protéinurie. D'exceptionnels cas d'hypertension artérielle sans néphropathie associée ont été décrits [14].

>>> **L'atteinte génitale** touche environ 13 % des garçons [15] et se manifeste le plus souvent par un œdème des bourses ou du pénis ne nécessitant aucun traitement. L'orchite vraie, la sténose urétérale, l'urétrite, la thrombose des veines spermatiques et la torsion testiculaire restent exceptionnelles.

L'IgAV est une vascularite et peut potentiellement toucher tous les organes, mais les autres atteintes restent exceptionnelles.

Paraclinique

Chez l'enfant, le diagnostic de l'IgAV est généralement clinique. Le seul examen indispensable est la bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie ou d'une protéinurie. Le taux de plaquettes est normal, le syndrome inflammatoire est absent ou modéré, et le taux d'IgA sériques est inconstamment augmenté. Chez l'adulte, des explorations complémentaires sont nécessaires afin d'éliminer les autres vascularites des petits vaisseaux, plus fréquentes dans cette tranche d'âge. Ces explorations doivent également être réalisées chez l'enfant dès lors que la présentation est atypique (âge > 12 ans, tableau clinique inhabituel); elles comprennent un bilan auto-immun (FAN, anti-DNA, complément, ANCA, cryoglobulinémie), un hémogramme, une recherche de syndrome inflammatoire (VS, CRP, électrophorèse des protéines plasmatiques), un bilan hépatique et rénal ainsi qu'une biopsie cutanée avec immunofluorescence à la recherche d'une vascularite leucocytoclasique avec dépôts d'IgA. Une immunofluorescence négative n'élimine toutefois pas le diagnostic.

Une échographie abdominale doit être demandée en cas de douleurs abdominales intenses afin d'éliminer une invagination intestinale aiguë ou une perforation digestive.

En cas d'atteinte rénale sévère, le patient devra être adressé en néphrologie pour réalisation d'une ponction biopsie rénale avant traitement.

Traitement

Les complications de la maladie et les modalités de prise en charge doivent être expliquées aux parents qui apprendront à surveiller la survenue d'une atteinte rénale par la réalisation de bandelettes urinaires hebdomadaires durant les 3 premiers mois, puis mensuelles durant 6 mois. Le traitement associera en premier lieu du repos et des antalgiques adaptés à l'intensité de la douleur. En cas de douleurs abdominales intenses, une hospitalisation peut être nécessaire en vue d'une mise au repos digestif ou de la mise en route d'une alimentation entérale continue. La corticothérapie est indiquée en cas d'atteintes digestives, articulaires, rénales sévères ou en cas d'atteinte neurologique ou testiculaire. Une corticothérapie précoce ne prévient pas la survenue d'une atteinte rénale [16]. L'atteinte rénale peu importante (protéinurie < 0,5 g/L) ne nécessite aucun traitement hormis une surveillance de l'évolution. Au-delà, un avis néphrologique devra être demandé pour l'introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à visée protectrice rénale et/ou une corticothérapie après biopsie rénale. Des atteintes sévères peuvent justifier la mise en route de traitements immunosuppresseurs.

Évolution

Le pronostic de l'IgAV est lié à la survenue d'une atteinte rénale ou à la sévérité de l'atteinte digestive. La maladie évolue

le plus souvent favorablement, mais elle est source d'anxiété importante pour l'enfant et sa famille de par la symptomatologie parfois impressionnante en phase aiguë, mais aussi devant l'impuissance médicale à prédire ou prévenir l'évolution défavorable de la maladie.

Le plus souvent, les patients font une seule poussée de la maladie qui dure en moyenne 3 semaines. Cependant, l'IgAV peut rechuter chez 25 % à 35 % des patients [6, 8-10]. Les rechutes sont généralement décrites comme plus courtes et moins intenses que l'épisode initial et surviennent le plus souvent dans les 12 mois qui suivent [9]. Elles peuvent néanmoins survenir plus tardivement, jusqu'à 26 mois après l'épisode initial dans l'étude de Jauhola *et al.* [10] et peuvent récidiver durant plusieurs années, voire une décennie [17].

Globalement, le pronostic de l'IgAV est bon. La protéinurie atteint un seuil néphrotique chez environ 20 % des patients ayant une atteinte rénale, soit moins de 10 % des patients atteints d'IgAV [13]. Au final, moins de 1 % des patients garderont une insuffisance rénale terminale.

En conclusion, le pronostic de l'IgAV chez l'enfant est le plus souvent favorable, mais imprévisible. Une surveillance régulière clinique ainsi que la réalisation de bandelettes urinaires sont nécessaires chez tous les enfants pendant au moins 1 an.

Bibliographie

1. HENG MC. Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol*, 1985;112:235-240.
2. JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1-11.
3. SAULSBURY FT. Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol*, 1997;24:2246-2249.

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

4. OZEN S, PISTORIO A, IUSAN SM *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 2010;69:798-806.
5. PENNY K, FLEMING M, KAZMIERCZAK D *et al.* An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura. *Paediatr Nurs*, 2010;22:30-35.
6. SAULSBURY FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* (Baltimore), 1999;78:395-409.
7. PIRAM M, MAHR A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*, 2013;25:171-178.
8. CALVO-RIO V, LORICERA J, MATA C *et al.* Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine* (Baltimore), 2014;93:106-113.
9. TRAPANI S, MICHELI A, GRISOLIA F *et al.* Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2005;35:143-153.
10. JAUHOLA O, RONKAINEN J, KOSKIMIES O *et al.* Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child*, 2010;95:871-876.
11. PERU H, SOYLEMEZOGLU O, BAKKALOGLU SA *et al.* Henoch Schönlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol*, 2008;27:1087-1092.
12. KANG Y, PARK JS, HA YJ *et al.* Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *J Korean Med Sci*, 2014;29:198-203.
13. JAUHOLA O, RONKAINEN J, KOSKIMIES O *et al.* Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child*, 2010;95:877-882.
14. HAMMAMI S, HADDED S, LAJMI K *et al.* Hypertension in Henoch-Schönlein purpura without renal involvement. *J Paediatr Child Health*, 2009;45:619-620.
15. SØREIDE K. Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg*, 2005;40:1243-1247.
16. RONKAINEN J, KOSKIMIES O, ALA-HOUHALA M *et al.* Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2006;149:241-247.
17. JAUHOLA O, RONKAINEN J, KOSKIMIES O *et al.* Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. *Pediatr Nephrol*, 2012;27:933-939.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénéréologie*

Médecin: ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne: ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



[Bulletin d'abonnement]

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

procuta[®]
isotrétinoïne orale

L'EFFICACITÉ QUI CHANGE TOUT



Procuta[®] Gé 5, 10, 20 mg sont des génériques de Roaccutane, 5, 10, 20 mg, capsule molle. Procuta[®] 40 mg n'est pas un générique.

Excipients à effet notoire : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée.

Médicaments inscrits au Répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le Répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Primo-prescription restreinte aux dermatologues, médicament tératogène, contraception efficace obligatoire, surveillance particulière au cours du traitement.



Procuta[®] est soumis à un plan de gestion des risques.

Avant toute prescription ou délivrance, consultez les outils de minimisation des risques visant à vous apporter des informations sur la minimisation des risques importants identifiés : de tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse, de survenue de troubles psychiatriques, de survenue de troubles lipidiques, d'augmentation des transaminases et d'hépatite. Vous devez remettre aux patients les documents qui leur sont destinés. N'oubliez pas de compléter les outils nécessaires à l'initiation ou au suivi du traitement.

Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

La maladie de Kawasaki

RÉSUMÉ : La maladie de Kawasaki est une vascularite systémique aiguë d'étiologie indéterminée, associée à une atteinte des artères coronaires chez 25 à 30 % des patients non traités. Cette maladie touche presque exclusivement les enfants de moins de 5 ans.

La forme complète de Kawasaki est définie par l'association d'une fièvre d'au moins 5 jours, accompagnée de 4 ou 5 des critères suivants qui sont, pour la plupart, cutanéomuqueux : un exanthème polymorphe, un changement des extrémités, un changement de la cavité orale et des lèvres, une conjonctivite non exsudative et une adénopathie cervicale d'au moins 1,5 cm. Les patients avec une fièvre prolongée et moins de 4 critères peuvent être diagnostiqués Kawasaki incomplet si une atteinte coronarienne est détectée à l'échographie.

La prise en charge initiale repose sur la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) associée à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire. Néanmoins, 10 à 20 % des patients ont une résistance aux IgIV et présentent un risque élevé d'anévrismes coronariens.

Le traitement en cas de résistance aux IgIV n'est pas standardisé : les options thérapeutiques sont une seconde perfusion d'IgIV, les corticoïdes, les inhibiteurs de la calcineurine, les anti-TNF et les anti-IL1.



→ **C. GALEOTTI**

Service de rhumatologie pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires, CEREMAI, CHU de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 1138; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1138; Centre de Recherche des Cordeliers, équipe "Immunopathologie et immuno-intervention thérapeutique", PARIS.

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite systémique aiguë d'étiologie indéterminée qui touche presque exclusivement les enfants de moins de 5 ans. Son incidence augmente à travers le monde et est plus élevée en Asie, notamment au Japon. Cette vascularite touche les artères de moyen calibre et est associée à une atteinte des artères coronaires chez 25 à 30 % des patients non traités [1]. Le traitement de référence est constitué par les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) associées à l'aspirine à dose anti-inflammatoire. Des essais cliniques évaluant l'efficacité de certaines biothérapies (anti-IL1 et anti-TNF) sont en cours chez les patients présentant une résistance aux IgIV.

Étiologie et physiopathologie

L'étiologie de la MK est inconnue, bien qu'on soupçonne qu'une maladie infectieuse en soit à l'origine. Une réponse

anormale du système immunitaire, probablement due à un agent infectieux (virus ou bactérie), peut déclencher un processus inflammatoire, provoquant une inflammation et des lésions des vaisseaux sanguins chez des personnes prédisposées génétiquement [2, 3]. Beaucoup d'études ont échoué à identifier un unique agent infectieux. Une infiltration de cellules plasmatiques avec IgA oligoclonales a été mise en évidence dans les parois des artères et le tractus des voies respiratoires de patients atteints de MK. Cela suggère une réponse à un agent avec une porte d'entrée respiratoire [4].

L'incidence élevée en Asie et le risque augmenté chez les jumeaux suggère qu'il existe une prédisposition génétique [5].

Grâce à des tests de déséquilibre de liaison et des études d'association génétique pangénomique dans la MK, un certain nombre de gènes de susceptibilité codant pour des molécules impliquées

dans la réponse immunitaire ont été mis en évidence, comme par exemple *FCGR2A* (récepteur Fc gamma 2A), *ITPKC* (*Inositol trisphosphate kinase-C*), *BLK* (*B-lymphoid kinase*), *CASP3* (caspase 3), *HLA* (*Human leucocyte antigen*) et *CD40*. *ITPKC* régule l'activation de *NLRP3* (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*) et augmente la production d'IL1 β par le contrôle de la mobilisation de Ca²⁺ [6].

La MK est associée à une activation du système immunitaire associée à des lésions de l'endothélium qui pourraient être liées à une production anormale de cytokines (en particulier le TNF α) et à la génération d'anticorps cytotoxiques contre les cellules endothéliales. Des études expérimentales chez la souris ont indiqué un rôle possible de l'IL1 β dans la physiopathologie de la MK [7]. Des taux sériques élevés de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL1 β et l'IL6 ont été détectés chez les patients ayant une MK [8]. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le taux élevé d'IL1 β et les lésions vasculaires [9]. L'IL1 β est impliquée dans l'artérite coronarienne induite par des extraits de paroi de *Lactobacillus casei*, qui est un modèle murin de MK. Ces lésions peuvent être prévenues par de l'anakinra, un analogue du récepteur antagoniste de l'IL1 [10]. Une des hypothèses actuelles est qu'un agent infectieux active les cellules de l'immunité innée, ce qui aboutit à la mobilisation de Ca²⁺ et à l'activation de *NLRP3*, et donc à la sécrétion d'IL1 β . L'IL1 β augmente la survie et la prolifération des cellules T naïves, et stimule les lymphocytes Th1 et Th17.

Signes cliniques et biologiques

1. Signes cliniques

La MK est la vascularite la plus fréquente de l'enfance et les complications de cette vascularite aiguë sont les conséquences

- Fièvre d'au moins 5 jours.
- Exanthème polymorphe.
- Conjonctive non exsudative bilatérale.
- Changement dans la cavité orale, incluant une langue rouge framboisée, une chéilite et une pharyngite.
- Changement des extrémités, incluant un érythème ou un œdème et une desquamation tardive.
- Lymphadénopathie cervicale de plus de 1,5 cm.

TABLEAU 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki.

cardiaques à long terme. Des critères diagnostiques ont été établis par le ministère japonais de la Santé et adoptés par l'AHA (*American Heart Association*) (**tableau 1**) [11]. La maladie se manifeste par une fièvre d'au moins 5 jours. Elle peut être accompagnée ou suivie d'une conjonctivite non exsudative. Environ 90 % des patients présentent un rash diffus polymorphe (**fig. 1**) : maculopapuleux [12], urticarien [13], vésiculeux [14], psoriasiforme ou pustuleux [15], annulaire [16], purpurique [17] ou nécrotique [18]. Une éruption psoriasiforme peut se produire durant la phase aiguë, subaiguë ou convalescente de la maladie [19]. Il n'y a pas d'association entre les manifestations cutanées de la MK et la résistance aux IgIV et aux anévrismes coronariens [19].

Il existe un énanthème, avec une chéilite (**fig. 2**), une langue rouge et framboisée ou des rougeurs pharyngées. Les mains et les pieds peuvent également être atteints, avec un gonflement et une rougeur au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds (**fig. 3**). Ces symptômes sont suivis par une desquamation caractéristique au niveau du bout des doigts et des orteils (entre la 2^e et la 3^e semaine). Plus de la moitié des patients présenteront une hypertrophie des ganglions lymphatiques du cou, un seul ganglion lymphatique pouvant souvent atteindre un diamètre de 1,5 cm au minimum.

Il existe d'autres signes cutanés non inclus dans les critères diagnostiques : un érythème et une induration au site du



FIG. 1 : Éruption maculo-papuleuse chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki.



FIG. 2 : Chéilite chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki.



FIG. 3 : Gonflement du pied chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki.

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

BCG [20], un érythème périnéal et une desquamation [14]. On observe parfois d'autres symptômes tels que des arthralgies ou des arthrites, des douleurs abdominales, des diarrhées, une irritabilité ou des céphalées.

Les patients avec au moins 5 jours de fièvre et présentant moins des 4 principaux critères diagnostiques peuvent avoir un diagnostic de forme incomplète de MK si des anomalies des artères coronaires sont détectées à l'échographie cardiaque. La forme incomplète est plus fréquente chez les nourrissons de moins de 6 mois [21].

Au niveau cardiaque, on peut retrouver des anomalies des valves cardiaques, des troubles du rythme cardiaque, une myocardite, une péricardite et, surtout, on recherche une dilatation des artères coronaires. En cas d'absence d'anévrisme, une échographie cardiaque est réalisée 2 semaines après le diagnostic, puis 6 à 8 semaines après [11].

2. Signes biologiques

Les signes biologiques retrouvés dans la MK et qui ne sont pas spécifiques sont :

- une augmentation de la vitesse de sédimentation et du taux de protéine C réactive (CRP) ;
- une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles ;
- une anémie ;
- un faible taux d'albuminémie ;
- souvent, une concentration élevée en enzymes hépatiques ;
- le taux de plaquettes commence à augmenter à partir de la 2^e semaine.

Traitement

1. Traitement initial

● IgIV

Les immunoglobulines intraveineuses thérapeutiques sont des IgG normales

humaines extraites d'un *pool* de plasma d'individus sains qui, utilisées à forte dose, ont un effet immunomodulateur. L'AHA recommande l'administration d'une seule dose d'IgIV à 2 g/kg dans les 5 à 10 jours après le début de la fièvre [11]. Ce traitement réduit non seulement l'inflammation (fièvre, signes cliniques, protéines de l'inflammation), mais il permet aussi de prévenir le développement d'anévrismes des artères coronaires (ce risque passe de 20-25 % à 2-4 % après traitement) [22].

Malgré un traitement avec de fortes doses d'IgIV dans les 10 premiers jours de fièvre, 5 % des enfants vont développer des dilatations des artères coronaires et 1 % des anévrismes géants. Il a été montré que l'addition de prednisolone au traitement par IgIV améliorerait le pronostic de patients qui présentaient une maladie de Kawasaki sévère au Japon [23].

Afin de prédire la résistance aux IgIV chez les patients ayant une maladie de Kawasaki, un système de calcul de risque a été développé en prenant en compte l'âge, la durée de la maladie lors du traitement initial, et différents paramètres biologiques incluant le taux de plaquettes, de neutrophiles, d'ALAT (alanine aminotransférase), de sodium et de protéine C réactive. Mais ces scores ont une faible sensibilité à prédire la résistance aux IgIV dans d'autres cohortes, en particulier aux États-Unis [24].

● Aspirine

Malgré l'absence d'étude montrant son utilité thérapeutique, l'utilisation de l'aspirine dans la maladie de Kawasaki est toujours recommandée [25]. Des doses anti-inflammatoires modérées (30-50 mg/kg/jour) sont utilisées durant la phase aiguë. Une dose antiplaquettaire (3-5 mg/kg/jour) est utilisée après la décroissance de la fièvre pendant au moins 8 semaines.

2. Traitement en cas de résistance aux IgIV

Comme des essais cliniques contrôlés manquent, le rôle relatif d'une deuxième perfusion d'IgIV, des corticoïdes, des anti-TNF, des inhibiteurs de la calcineurine, des statines et des anti-IL1 n'est pas déterminé. De nouvelles recommandations ont été récemment proposées concernant la prise en charge de la MK en Grande-Bretagne, en prenant en considération la sévérité de la maladie, les antécédents de résistance aux IgIV et l'atteinte des coronaires ou l'existence d'anévrismes périphériques [26]. Chez tous ces patients, il est recommandé de traiter avec des corticoïdes et des IgIV. S'il n'y a pas de réponse au traitement, alors les anti-TNF doivent être considérés. Des études rétrospective et prospective ont montré l'efficacité de l'infliximab (un anticorps monoclonal anti-TNF α) dans la MK [27]. De plus, un essai clinique randomisé est en cours pour évaluer l'efficacité d'un autre anti-TNF α , l'étanercept, administré 3 fois à une semaine d'intervalle sur la fièvre persistante [28].

Il n'existe que 3 cas rapportés dans la littérature sur l'efficacité des anti-IL1 dans la MK [29-31]. Il y a actuellement un essai clinique de phase IIA évaluant l'efficacité et la sûreté de l'anakinra chez les patients résistants à une cure d'IgIV [32] et un essai de phase II évaluant l'efficacité et la sûreté de l'anakinra chez des nourrissons de moins de 2 ans avec des anévrismes des coronaires [33].

Conclusion

La MK est une cause importante de fièvre chez le jeune enfant. Elle est caractérisée par une activation immunitaire et une augmentation de la production de cytokines. Les signes dermatologiques peuvent être une aide pour diagnostiquer et traiter plus rapidement les patients atteints de MK afin d'éviter les

complications cardiaques. Environ 10 à 20 % des patients sont réfractaires aux IgIV. Les résultats des essais cliniques avec les anti-IL1 et les anti-TNF sont très attendus, car ce sont des traitements qui pourront être utilisés chez les patients résistants aux IgIV.

Bibliographie

1. KAWASAKI T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*, 1967;16:178-222.
2. ONOUCHI Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J*, 2012;76:1581-1586.
3. ROWLEY AH, BAKER SC, SHULMAN ST *et al*. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis*, 2011;203:1021-1030.
4. ROWLEY AH, SHULMAN ST, MASK CA *et al*. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*, 2000;182:1183-1191.
5. MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M *et al*. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*, 2015;25:239-245.
6. ALPHONSE MP, DUONG TT, SHIMIZU C *et al*. Abstract 0.21: Inositol 1,4,5 triphosphate 3-kinase C regulates NLRP3 Inflammasome activation in Kawasaki disease. *Circulation*, 2015;131(suppl 2):A021.
7. LEE Y, WAKITA D, DAGVADORJ J *et al*. IL-1 Signaling Is Critically Required in Stromal Cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model: Role of Both IL-1 α and IL-1 β . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015;35:2605-2616.
8. LIN CY, LIN CC, HWANG B *et al*. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 1992;121:924-926.
9. LEUNG DY, COTRAN RS, KURT-JONES E *et al*. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet*, 1989;2:1298-1302.
10. LEE Y, SCHULTE DJ, SHIMADA K *et al*. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation*, 2012;125:1542-1550.
11. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, GERBER MA *et al*. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, 2004;110:2747-2771.
12. TAKEUCHI M, ODA Y, SUZUKI I. Maculopapular rash in the convalescent phase of Kawasaki disease: case series and literature review. *Eur J Pediatr*, 2013;172:405-407.
13. BRODERICK L, TREMOULET AH, BURNS JC *et al*. Prolonged urticaria and fever in a toddler. *Allergy Asthma Proc*, 2012;33:297-301.
14. DUCOS MH, TAIEB A, SARLANGUE J *et al*. [Cutaneous manifestations of Kawasaki disease. Apropos of 30 cases]. *Ann Dermatol Venerol*, 1993;120:589-597.
15. MIZUNO Y, SUGA Y, MURAMATSU S *et al*. Psoriasiform and palmoplantar pustular lesions induced after Kawasaki disease. *Int J Dermatol*, 2006;45:1080-1082.
16. MING A, WARGON O. Annular lesions in Kawasaki disease: a cause of confusion. *Australas J Dermatol*, 2008;49:207-212.
17. GOMEZ-MOYANO E, VERA CASAÑO A, CAMACHO J *et al*. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:e74-75.
18. KOURDA M, BOUAZIZ A, TOUGOURTI MN. [Necrotic lesions of the face in Kawasaki disease]. *Arch Pediatr*, 2010;17:1667-1669.
19. TAJIMA M, SHIOZAWA Y, KAGAWA J. Early Appearance of Principal Symptoms of Kawasaki Disease is a Risk Factor for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *Pediatr Cardiol*, 2015;36:1159-1165.
20. REZAI MS, SHAHMOHAMMADI S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Sociomed*, 2014;26:256-260.
21. ROWLEY AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis*, 2002;21:563-565.
22. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BEISER AS *et al*. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*, 1991;324:1633-1639.
23. KOBAYASHI T, SAJI T, OTANI T *et al*. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2012;379:1613-1620.
24. SLEEPER LA, MINICH LL, MCCRINDLE BM *et al*. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*, 2011;158:831-835 e3.
25. BAUMER JH, LOVE SJ, GUPTA A *et al*. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;CD004175.
26. ELEFTHERIOU D, LEVIN M, SHINGADIA D *et al*. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*, 2014;99:74-83.
27. SON MB, GAUVREAU K, BURNS JC *et al*. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*, 2011;158:644-649 e1.
28. clinicaltrials.gov NCT02298062.
29. COHEN S, TACKE CE, STRAVER B *et al*. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:2059-2061.
30. MIETTUNEN PM, NARENDRA A, JAYANTHAN A *et al*. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology* (Oxford), 2011;50:417-419.
31. SHAFFERMAN A, BIRMINGHAM JD, CRON RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online*, 2014;12:26.
32. clinicaltrials.gov NCT02390596.
33. clinicaltrials.gov NCT02179853.

Remerciements

Ce travail a été réalisé avec le soutien financier de la Fondation pour la recherche médicale (boursede la FRMFDM20150633674 attribuée à C. Galeotti).

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

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

Les vascularites pédiatriques : PAN et vascularite à ANCA

RÉSUMÉ : Les vascularites pédiatriques de type PAN (périartérite noueuse) et vascularites associées aux ANCA (*Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies*) sont des pathologies rares et, à ce titre, présentent un délai diagnostique encore important. Le recours à un centre de référence pédiatrique travaillant en collaboration avec des équipes de médecine interne adulte spécialisées dans les vascularites paraît nécessaire.

Des critères diagnostiques pédiatriques sont maintenant disponibles; les scores de sévérité restent à développer en pédiatrie. Certaines caractéristiques phénotypiques des vascularites doivent faire évoquer des formes monogéniques.

Bien que ces pathologies comportent de nombreux points communs avec les formes débutant à l'âge adulte, les formes pédiatriques ont des spécificités, notamment en termes de facteurs de gravité. Le pronostic à l'âge adulte est probablement moins bon que ce que l'on pouvait penser et doit astreindre à une transition rigoureuse et à un traitement d'entretien sur la durée.

Le faible effectif de ces pathologies pose une limite certaine en termes d'études cliniques, en particulier pour les études sur les traitements, encore largement calquées sur celles des adultes. Les recommandations SHARE vont permettre une harmonisation des pratiques à travers l'Europe.



→ F. UETTWILLER

Service de Rhumatologie pédiatrique,
Unité transversale d'Allergologie
et Immunologie clinique,
TOURS.

La périartérite noueuse

La périartérite noueuse (PAN) est caractérisée par une atteinte inflammatoire nécrotique des vaisseaux de moyen et petit calibre, selon la classification de Chapel Hill. Il n'existe pas d'épidémiologie exacte de la périartérite noueuse pédiatrique: une étude française compte 29 cas de PAN sur une période de 20 ans (1986-2006) suivis à l'hôpital Necker-Enfants Malades, soit moins de 2 enfants par an pour un médecin exerçant dans un centre de référence [1]. Le *sex ratio* est de 1 avec un âge de début de $9 \pm 3,5$ ans (1-16 ans).

L'étiologie des PAN reste inconnue, mais l'hypothèse d'une cause infectieuse est soulevée. Plusieurs publications évoquent les infections à streptocoques β -hémolytiques, surtout dans les formes cutanées. Les PAN associées au VHB (virus de l'hépatite B) restent rares chez

l'enfant, contrairement à l'adulte. Plus récemment, les vascularites liées à des mutations monogéniques ont été décrites.

Alors que, chez les adultes, la PAN se différencie en PAN cutanée et systémique, la PAN pédiatrique est classée en quatre sous-types: cutané (près de 30 %), systémique, microscopique et associé à une infection à VHB. Les critères de classification suivants ont été définis: atteinte histologique (évidence d'une atteinte de vascularite nécrosante dans des artères de petit ou moyen calibre) ou anomalies angiographiques (anévrismes, sténoses, occlusions d'une artère de moyen ou petit calibre), et l'un des cinq critères suivants:

- atteinte cutanée (**fig. 1**);
- douleur ou sensibilité musculaire;
- hypertension;
- neuropathie périphérique;
- atteinte rénale.



FIG. 1 : Nodules cutanés de PAN.

Cette classification ne permet pas de distinguer les différentes formes de PAN : la classification de Chapel Hill permet uniquement de différencier la PAN microscopique (caractérisée par une atteinte pauci-immune nécrotique affectant en priorité les petits vaisseaux) des autres formes. Pour certains patients, les critères de classification peuvent être manquants ou incomplets en raison d'une histologie ne retrouvant parfois pas de nécrose fibrinoïde avec destruction des artères de moyen ou petit calibre (qui ne peut être présente que sur certains niveaux de coupe). Par ailleurs, peu d'enfants ont une angiographie. En effet, bien qu'elle soit l'examen de référence, elle demeure un examen invasif. Les autres examens proposés sont le scanner, l'angioscanner ou l'angio-IRM, qui, bien que moins sensibles que l'artériographie, gagnent en popularité en raison de leur accessibilité et de leur facilité de réalisation.

Le diagnostic de PAN doit être évoqué en premier lieu devant l'atteinte cutanée, présente dans 100 % des formes cutanées et dans 50 à 75 % des formes systémiques. Les lésions les plus fréquentes sont les nodules dermohypodermiques, douloureux, situés en majorité sur les membres inférieurs et régressant en 5 à 10 jours. La biopsie doit être précoce au risque de ne pas être informative. Les atteintes cutanées associées sont le livedo *racemosa*, l'œdème des parties molles, le syndrome de Raynaud ou les lésions ulcéreuses. Les symptômes

associés les plus fréquents sont l'hypertension, la fièvre, l'anorexie, le malaise, les myalgies, la fatigue et les symptômes oculaires.

Les manifestations viscérales les plus communes sont les atteintes neurologiques (neuropathie périphérique, mononévrite multiple), digestives ou rénales, et les douleurs testiculaires.

Les atteintes cardiaques et respiratoires sont moins fréquentes que chez l'adulte. Pour autant, de nombreux enfants avec PAN cutanée ont de la fièvre et des marqueurs inflammatoires élevés ; près de la moitié d'entre eux ont des signes musculaires, une atteinte articulaire et 20 % une neuropathie périphérique [2].

Au niveau biologique, aucun test ne permet de poser le diagnostic : on retrouve une augmentation des marqueurs de l'inflammation, des ANCA négatifs ; la CRP et la VS semblent plus élevées dans la PAN cutanée. Le bilan doit également comprendre la recherche d'atteinte d'organe, adaptée aux symptômes. Dans la série des 29 enfants suivis à l'hôpital Necker [1], la médiane du diagnostic était de 37 jours (5-1 580). Quatre cas avaient été diagnostiqués arthrite juvénile systémique, 3 rhumatismes articulaires aigus, 3 Kawasaki, 1 lupus. Dans 7 cas, l'absence initiale de manifestations cutanées pouvait expliquer l'erreur diagnostique.

Le traitement est basé sur des études réalisées chez l'adulte ; il repose sur l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide IV (CYC). Les corticoïdes sont administrés à la dose de 1 à 2 mg/kg/j, par voie veineuse en cas d'atteinte d'organe menaçante, et sur une durée de plusieurs mois à années. Près d'un quart des patients de l'étude italienne ayant une atteinte de type PAN cutanée ont reçu du cyclophosphamide. Le fort risque d'infertilité et de cancers secondaires avec le CYC implique d'étudier des schémas de traitement alternatifs, basés

sur le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil (MMF).

L'étude MYPAN étudie le MMF chez les enfants en étude de non-infériorité par rapport au CYC. L'approche de cette étude est de type bayésienne, mettant en avant l'opinion d'expert sur le critère rémission à 6 mois, le nombre d'enfants à inclure pour obtenir un *p* satisfaisant étant de 513 enfants par bras (30 ans pour les recruter !). Quelques cas de traitement par plasmaphérèse ont montré de l'efficacité. En cas d'ischémie, l'anticoagulation associée peut être utile. De nouvelles thérapies antiplaquettaires sont à l'étude (iloprost, argatroban...). Pour la forme cutanée, des mesures physiques (jambes surélevées) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont proposés en première intention, de petites doses de corticostéroïdes étant utilisées en cas de forme modérée ou persistante. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de forme sévère, en particulier accompagnée d'ulcérations. Enfin, en cas de doute sur une infection streptococcique associée, un traitement antibiotique peut être proposé.

Le pronostic de la PAN pourrait être évalué par un *Pediatric five-factor score* développé en s'inspirant de celui de l'adulte (> 65 ans, symptômes cardiaques, gastro-intestinaux et insuffisance rénale) : les symptômes gastro-intestinaux semblent être de très mauvais pronostic chez l'enfant.

Dans une étude portant sur 52 patients suivis dans 8 centres de référence italiens avec un suivi moyen de 6,2 ans (médiane de 5,4), lors du dernier suivi, 27 patients (52 %) étaient en rémission sans traitement, 17 (33 %) en rémission sous traitement et 6 (11 %) avaient une maladie active ou présentaient des rechutes. Deux patients étaient décédés d'une atteinte cérébrale (4 %). Les séquelles étaient représentées par deux neuropathies périphériques et une amputation de doigts. L'atteinte des

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

nerfs crâniens était significativement corrélée à un pronostic moins bon. La présence d'une hypertension d'origine rénale ou de convulsions était significativement corrélée au développement d'atteinte d'organe irréversible. On peut néanmoins s'interroger, chez ces patients les plus sévèrement atteints, sur l'existence de mutations monogéniques susceptibles d'expliquer leur phénotype particulier. L'évolution des patients ne pouvait pas être prédite par l'histologie ou par les autres signes cliniques ; il n'y avait pas de différence nette pour les groupes cutanés/systémiques/cutanés avec symptômes extra-cutanés entre le taux d'amputations, l'usage des corticoïdes ou la rémission sans corticoïdes.

Les vascularites à ANCA

Les vascularites associées aux ANCA (*Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies*) comprennent la granulomatose avec polyangéite (GPA, ou maladie de Wegener), la polyangéite microscopique (MPA, ou micropolyangéite), la polyangéite granulomateuse éosinophilique (EGPA, ou syndrome de Churg et Strauss) et la vascularite limitée au rein.

Dans une large cohorte de 117 enfants [3] suivis pour une vascularite à ANCA, une majorité de patients est féminine (environ 70 %) contrairement aux cohortes d'adultes. L'incidence globale des vascularites à ANCA est difficile à déterminer, mais elle est beaucoup plus rare que chez l'adulte. Les GPA sont majoritairement représentées (65 %), puis viennent les polyangéites microscopiques (15 %), la vascularite limitée au rein (4 %), la polyangéite granulomateuse éosinophilique (2 %) et les autres vascularites à ANCA (14 %). Pour les enfants présentant une GPA, l'âge médian de diagnostic est de 14,2 ans (4-17) et le délai moyen de diagnostic est de 2,7 mois (0-49). Les atteintes les plus fréquentes sont de type systémique (90 %), pulmonaire (80 %), ORL (50 %) et rénal (75 %).

Les critères de classification sont (au moins trois de ces critères) :

- l'histopathologie (inflammation granulomateuse dans la paroi d'une artère, ou en périvasculaire ou extravasculaire) ;
- l'atteinte des voies aériennes supérieures ;
- l'atteinte laryngo-trachéo-bronchique ;
- l'atteinte pulmonaire ;
- les ANCA positifs (anti-PR3 essentiellement et anti-MPO dans une proportion plus élevée que chez l'adulte) ;
- l'atteinte rénale (pauci-immune dans la majorité des cas).

Les symptômes ORL sont les plus fréquents et souvent présents de façon précoce : épistaxis, sinusite, perforation de la cloison nasale, destruction du cartilage nasal mais aussi aphtes, otite, mastoïdite, sténose sous-glottique. Plus d'un patient sur deux présentent des plaintes articulaires et/ou une atteinte ophtalmologique (conjonctivites et épisclérites). L'atteinte cutanée concerne environ 50 % des enfants, essentiellement avec des lésions de purpura évoquant un purpura rhumatoïde, mais également des lésions de panniculite ou d'urticaire. Les signes généraux sont fréquents. Le bilan biologique permet de préciser la spécificité des ANCA, l'importance de l'atteinte inflammatoire, mais surtout de faire le bilan des atteintes viscérales, en particulier de l'atteinte rénale.

Une étude récente compare les MPA et les GPA [4] chez 440 patients, dont 48 avec une MPA. Les patients atteints de MPA sont significativement plus jeunes (médiane de 11 *versus* 14 ans). Les symptômes généraux sont comparables, mais il y a moins de manifestations pulmonaires. Les atteintes rénales sont comparables en termes de fréquence mais tendent à être plus graves. Il n'y a évidemment pas d'atteintes des VAS (voies aériennes supérieures) chez les patients atteints de MPA, mais davantage d'atteintes gastro-intestinales.

Le but majeur des traitements est la préservation de la fonction rénale dans le traitement des vascularites associées aux ANCA. Leur traitement est assez similaire aux traitements utilisés chez les adultes, avec pour schéma principal : corticostéroïdes et boli de CYC (6 à 10 boli de 500 à 1000 mg/m²) (max. 1,2 g toutes les 3 à 4 semaines). L'étude en cours PERPS (NCT01750697) internationale, multicentrique, étudie le rituximab chez les enfants nouvellement diagnostiqués ou rechutant. Pour la rémission, l'AZT est plus adapté que le MMF après une induction par CYC (étude IMPROVE). De nouvelles thérapeutiques comme les anticorps monoclonaux anti-CD52 (alemtuzumab), mépolizumab (anti-IL5), le CTLA4-Ig mais aussi les échanges plasmatiques sont à l'étude, le but étant l'épargne cortisonique. Le traitement d'entretien est conseillé pour au moins 18 mois à 2 ans. Les traitements sont comparables dans la GPA et dans la MPA, avec l'utilisation du CYC en combinaison chez près de 3/4 des patients, voire de la plasmaphérèse chez 1 patient sur 5 [4].

D'une façon générale, d'après l'étude du GFEV (Groupe français d'étude des vascularites), les vascularites pédiatriques sont grevées de 11 % de décès, surtout en ce qui concerne les vascularites systémiques nécrosantes. Les séquelles de la GPA sont une surdité (6 cas), une destruction du cartilage du nez et de l'oreille [4] (**fig. 2**), une sténose sous-glottique [4], des déformations nasales [3],



FIG. 2 : Atteinte ORL d'une granulomatose avec polyangéite.

INDICATIONS

Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne.
Acrodermatite entéropathique.

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE (Acné)

Le gluconate de zinc peut être prescrit dans une acné inflammatoire très légère à moyenne en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux. (Grade C)
Si le traitement de l'acné ne peut pas être reporté après l'accouchement, l'utilisation des molécules suivantes est envisageable en cours de grossesse :

- Le peroxyde de benzoyle quel que soit le terme de la grossesse.
- Le zinc à partir du 2^e trimestre, en tenant compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment).
- Éventuellement, l'érythromycine par voie orale si un antibactérien systémique est réellement nécessaire.

Les produits ci-dessus peuvent également être utilisés chez une femme qui allaite.

« Recommandations de bonne pratique, prise en charge de l'acné », Société Française de Dermatologie, 10 juin 2015



Boîte de 30 gélules :

4,49 €

Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

Boîte de 60 gélules :

7,22 €

Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

Pour une information complète sur ce médicament, consultez
le Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur notre site : www.labcatal.com

RUBOZINC

Gluconate de zinc

15 mg



Dans l'acné, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit :

- ✓ Compatible avec l'exposition solaire
- ✓ 2 gélules/jour durant 3 mois, puis 1 gélule/jour
- ✓ En 1 seule prise
- ✓ Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

Laboratoire **LABCATAL**

7, rue Roger Salengro – CS 30045 – 92541 MONTRouGE Cedex – Tél. 01 46 54 27 92 – contact@labcatal.com – www.labcatal.com



LithioDerm

gluconate de lithium

8% gel



INDICATION

Traitement topique de la dermatite séborrhéique du visage
de l'adulte immunocompétent



Remb. Séc. Soc. 30%
Collect. - Liste II

Un schéma simple

2

Tubes
Mois de traitement
Applications par jour

... et ça se voit !

Pour une information complète sur ce médicament, consultez
le Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur notre site : www.labcatal.com

Laboratoire **LABCATAL**

7, rue Roger Salengro – CS 30045 – 92541 MONTRouGE Cedex – Tél. 01 46 54 27 92 – contact@labcatal.com – www.labcatal.com

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

une insuffisance rénale terminale [2] ou une protéinurie persistante [3]. Sur les 6 EGPA, 4 ont des cardiomyopathies ou péricardites confirmant la haute fréquence des atteintes cardiaques [4]. Les taux de rechute sont de 33 % pour les MPA, 50 % pour les EGPA et 83 % pour les GPA. Ils semblent similaires dans la PAN (environ 75 %) [5]. Enfin, ils augmentent après 18 ans dans les deux groupes, les ANCA ayant plus de rechutes graves et de séquelles. Lors de la rechute, les manifestations cliniques sont équivalentes aux symptômes initiaux dans 50 % des cas. Il se pourrait que la tendance soit à la diminution des traitements par les pédiatres avant la transition ou la perte des patients lors du processus de la transition [5].

On ne peut évoquer les vascularites pédiatriques sans décrire la découverte récente des vascularites systémiques liées à des mutations monogéniques. Le déficit en ADA2 (adénosine désaminase 2), par mutation du gène *CECR1*, a été initialement décrit comme une périartérite noueuse avec atteinte cérébrale. Les symptômes cutanés, en particulier le livedo, sont très fréquents [6, 7]. Les descriptions de cas sont de plus en plus nombreuses, avec un spectre clinique qui s'élargit : déficit immunitaire, atteintes neurologiques inflammatoires sans atteintes cutanées, lupus à début précoce... L'hypothèse d'une implication de la voie de l'interféron et/ou de la voie des neutrophiles a été émise [8].

Les traitements usuels des vascularites (corticoïdes et immunosuppresseurs) sont majoritairement inefficaces, contrairement aux anti-TNF. Des greffes de moelle ont également été proposées avec succès. D'autres vascularites monogéniques, comme le SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) ou le CANDLE (*Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome*), peuvent être évoquées



FIG. 3 : Atteinte cutanée dans le cadre d'un SAVI.

devant des présentations inhabituelles de vascularites [9].

Le SAVI se révèle par une atteinte cutanée du nez, des joues et des extrémités, accompagnée d'ulcérations chroniques (fig. 3), puis par une atteinte pulmonaire progressive aboutissant à une hypertension artérielle pulmonaire majeure et une fibrose pulmonaire. Le SAVI appartient aux maladies de type interféronopathies, comme le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS). Le CANDLE est une dermatose neutrophilique par atteinte du protéasome, parfois histologiquement confondue avec une vascularite neutrophilique ou leucocytoclasique. Elle est également associée à une dysrégulation de l'interféron de type 1. Dans ces deux pathologies, les inhibiteurs de JAK, ciblant la voie de l'interféron, semblent prometteurs. Ces formes monogéniques doivent être recherchées en cas de début très précoce, de symptômes inhabituels ou sévères, de cas familiaux, de consanguinité, d'atteinte neurologique grave ou de déficit immunitaire associés.

Conclusion

En conclusion, les vascularites pédiatriques de type PAN et vascularites associées aux ANCA sont des pathologies rares : le recours à un centre de référence

pédiatrique travaillant en collaboration avec des équipes de médecine interne adulte spécialisées dans les vascularites paraît nécessaire. La génétique fait des progrès constants dans l'individualisation de formes de vascularites monogéniques, qui doivent être évoquées devant des phénotypes ou des antécédents familiaux remarquables.

L'évolution à l'âge adulte est émaillée de rechutes nécessitant une transition rigoureuse et un traitement d'entretien maintenu dans le temps. D'une manière générale, les traitements sont encore à préciser dans la population pédiatrique, mais les faibles effectifs sont un frein à la mise en place d'études cliniques. Des approches statistiques adaptées en rapport avec la faible incidence et les recommandations SHARE (*Single Hub Access for Pediatric Rheumatology in Europe*) vont permettre une harmonisation des pratiques à travers l'Europe.

Bibliographie

1. MERLIN E, MOUY R, PEREIRA B *et al.* Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine*, 2015;82:251-257.
2. BANSAL NK, HOUGHTON KM. Cutaneous polyarteritis nodosa in childhood: a case report and review of the literature. *Arthritis*, 2010;2010:687547.

3. CABRAL DA, URIBE AG, BENSELER S *et al.* Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum*, 2009;60:3413-3424.
4. CABRAL DA, CANTER DL, MUSCAL E *et al.* Comparing presenting clinical features of 48 children with microscopic polyangiitis (MPA) against 183 having granulomatosis with polyangiitis (GPA). An ARChive study. *Arthritis Rheumatol*, 2016. doi: 10.1002/art.39729. [Epub ahead of print]
5. IUDICI M, PUECHAL X, PAGNOUX C *et al.* Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:1959-1965.
6. ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO AK *et al.* Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*, 2014;370:911-920.
7. NAVON ELKAN P, PIERCE SB, SEGEL R *et al.* Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*, 2014;370:921-931.
8. BELOT A, WASSMER E, TWILT M *et al.* Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014;12:44.
9. MUNOZ J, MARQUE M, DANDURAND M *et al.* [Type I interferonopathies]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:653-663.

Remerciements aux équipes de Dermatologie et de l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie de l'hôpital Necker-Enfants Malades pour la mise à disposition de l'iconographie.

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

De nouveaux résultats pour Onytec

Après une première étude multicentrique, randomisée et contre placebo, qui avait montré en 2009 une supériorité statistiquement significative d'Onytec sur le vernis à ongles à base de ciclopirox 8 % non hydrosoluble, un nouvel essai clinique randomisé, conduit en double aveugle avec évaluateur en aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance d'Onytec *versus* amorolfine 5 % chez 120 patients atteints d'une onychomycose légère à modérée. Les patients ont tous été traités pendant 48 semaines.

La guérison complète (confirmée par un examen microscopique à l'hydroxyde de potassium et une culture mycologique négatifs ainsi qu'un ongle totalement sain) a été obtenue à la semaine 48 pour 35 % des patients traités par Onytec contre 11,7 % pour ceux du groupe amorolfine 5 %.

La guérison mycologique a été obtenue dès la semaine 24 chez 58 patients sur les 60 du groupe Onytec contre 52 sur les 60 du groupe amorolfine 5 % et a été confirmée à la semaine 48 chez tous les patients traités par Onytec contre 81,7 % du groupe amorolfine 5 %. Aucun événement indésirable sévère n'a été rapporté dans les deux groupes. Il est à noter que l'efficacité antifongique de l'amorolfine 5 % a diminué après 24 semaines de traitement. Ce constat pourrait s'expliquer par l'apparition de souches résistantes à l'amorolfine 5 %.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Bailleul.

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

Actualités sur la maladie de Behçet de l'enfant

RÉSUMÉ : La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique dont l'apparition est extrêmement rare dans l'enfance. Il existe une composante génétique probable. La maladie débute fréquemment par des aphtoses buccales et des épisodes de fièvre qui sont difficiles à distinguer des autres pathologies inflammatoires. Par conséquent, seul un avis spécialisé auprès d'un expert permet un diagnostic précoce.

Le spectre clinique est hétérogène. Il dépend du sexe, de l'ethnie et du pays de résidence de l'enfant. Les jeunes hommes ont un pronostic plus sévère, en raison d'atteintes neurologique, oculaire et vasculaire plus fréquentes.

Les anti-TNF sont devenus le traitement de choix en cas d'atteinte oculaire, neurologique ou digestive.



→ **Tu-Anh TRAN**
Service de Pédiatrie,
CHU Carémieu, NÎMES.

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique. Elle touche les vaisseaux de tous calibres, surtout les veines. Le début est insidieux. Son pic d'apparition se situe autour de 25-30 ans. La MB se manifeste avant 16 ans dans 4 à 26 % des cas.

Définition et classification de la MB pédiatrique (MBP)

La MB se diagnostique uniquement sur des critères cliniques. La classification la plus largement utilisée est celle de l'*International Study Group for Behçet's Disease* (ISBD) publiée dans le *Lancet*

en 1990, requérant pour le diagnostic (**tableau I**) une aphtose orale (AO) récurrente (au moins 3 fois par an), plus au moins deux des critères suivants : une aphtose génitale (AG), une atteinte cutanée (érythème noueux, lésions papulo-pustuleuses, pseudo-folliculites) ou oculaire (uvéite totale, postérieure ou vascularite rétinienne), une hypersensibilité cutanée (test de pathergie positif).

Cette classification permet le diagnostic avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 96 %. Cette faible sensibilité est due à l'importance donnée à l'AO, qui peut être absente chez 5 % des patients, et au test de pathergie,

- Aphtose orale récurrente (au moins 3 fois/an).

Plus au moins 2 de ces critères :

- Ulcération/aphtose génitale (au moins un épisode).
- Lésions cutanées (érythème noueux, folliculite nécrotique et lésions papulo-pustuleuses).
- Lésions oculaires (uvéite postérieure ou totale, vascularite rétinienne).
- Test de pathergie positif (piqûre avec aiguille de 20G ou injection intradermique de sérum salé et lecture après 48 h par un médecin). Test positif : papule, pustule ou papule entourée d'un érythème.

TABEAU I : Critères de diagnostic de la maladie de Behçet d'après l'*International Study Group* (1990).

Signes cliniques	Description	Valeur
Aphthose orale		2
Ulcération génitale		2
Signes oculaires	Uvéite antérieure, postérieure Vascularite rétinienne	2
Lésions cutanées	Pseudo-folliculite, aphte cutané, Érythème noueux	1
Manifestations neurologiques		1
Signes vasculaires	Thromboses artérielles Thromboses des grosses veines Phlébite ou phlébite superficielle	1
Test de pathergie positif	(Critère additionnel)	1
Diagnostic de MB si score ≥ 4 .		

TABLEAU II : Critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet (2014).

Signes cliniques	Description	Valeur
Aphthose orale récurrente	Au moins 3 fois/an	1
Ulcération génitale	Typique avec cicatrice	1
Lésions cutanées	Folliculite nécrotique Lésions acnéiformes Érythème noueux	1
Signes oculaires	Uvéite antérieure, postérieure Vascularite rétinienne	1
Signes neurologiques	À l'exception des céphalées isolées	1
Signes vasculaires	Thromboses veineuses, artérielles Anévrisme artériel	1
Diagnostic de MBP si présence d'au moins 3 signes.		

TABLEAU III : Critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet pédiatrique (2015).

qui n'est pas applicable à la population pédiatrique. En 2014, une révision de ces critères a été proposée ne tenant pas pour obligatoire la présence d'une AO et minimisant l'importance du test de pathergie (**tableau II**). Cette classification récente tenait compte de l'atteinte vasculaire et neurologique. Un score d'au moins 4 points était nécessaire pour faire le diagnostic de MB. En 2015, un score de diagnostic de la MB pédiatrique a été proposé incluant les symptômes de la nouvelle classification de l'adulte, sauf le test de pathergie, avec une égalité d'importance pour tous les critères (**tableau III**). Un score d'au moins 3 points est requis pour le diagnostic de MBP. Cependant, chez l'enfant, il y a si

peu de signes que le diagnostic précoce de la MB repose encore, dans la plupart des cas, sur l'avis d'un expert.

Étiologie et physiopathogénie

L'étiologie de la MB est encore inconnue. Il est actuellement admis qu'elle repose sur une interaction entre un terrain génétique prédisposant et un environnement. Le rôle de l'immunité innée est suggéré depuis la description initiale. Les agents pathogènes comme l'herpès, le streptocoque, le staphylocoque, l'*E. coli* et des HSP (*Heat shock proteins*) pourraient déclencher une poussée de la maladie en stimulant

les TLR2 et TLR4. L'hyperactivité des polynucléaires neutrophiles est en cause dans la réaction de pathergie qui, suite à une effraction minime de la peau, entraîne une inflammation. La stimulation des cellules Th1 dépendante de l'IL21, l'augmentation des cellules Th17 avec hypersécrétion d'IL17 et la diminution des cellules T régulatrices (Treg) ont été démontrées dans de nombreux tissus et dans le sang des patients atteints de maladie de Behçet, suggérant le rôle pivot de l'IL21. L'hypersécrétion d'IL1 β , avec comme conséquence l'induction d'IL6 et de TNF α , a également été retrouvée dans quelques études.

La composante génétique est importante dans la MB. La fréquence des cas familiaux correspond à 10 à 50 % des cas rapportés selon le pays et l'âge de début. Le HLA-B51 est fortement associé avec la MB. Le HLA-B51 prédomine chez les sujets masculins. Il est associé à une prévalence plus élevée d'aphthose génitale, d'atteinte oculaire et cutanée. Les études d'association pangénomique et le séquençage de nouvelle génération (NGS) ont trouvé un rôle combiné des gènes de l'immunité innée et adaptative. Le locus de susceptibilité ERAP1, IL23R et IL10 est commun aux maladies inflammatoires intestinales, au psoriasis et aux spondylarthropathies. L'association de la MB avec TLR4, NOD2 et MEFV suggère un mécanisme bactérien ou tout autre signal de danger. L'étude de la méthylation de l'ADN a mis en évidence des modifications épigénétiques de la dynamique du cytosquelette. L'haploinsuffisance de la protéine A20, un régulateur de l'activation de NF- κ B, a été récemment démontrée comme étant associée à une nouvelle maladie auto-inflammatoire avec un phénotype Behçet-like.

Épidémiologie

La répartition de la MB suit la route de la soie, depuis l'Extrême-Orient jusqu'au bassin méditerranéen. La plus grande

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

prévalence se situe en Chine du Nord, en Iran (100/100 000) et en Turquie (80-370/100 000). En Europe de l'Ouest, la MB est rare (7,1/100 000 en France, 15,9/100 000 au sud de l'Italie). L'ethnie est un élément plus important que le pays de résidence : à Paris, la prévalence de MB est plus importante chez les immigrés nord-africains ou asiatiques que chez les Européens d'origine. Ce phénomène est également observé en Allemagne avec la population turque.

La prévalence de la MB pédiatrique varie entre 3,3 et 26 % des cas rapportés. La cohorte internationale PED-BD de 156 patients a montré un âge de début des symptômes situé autour de 7,83 ($\pm$ 4,39) ans. Au départ, les enfants ont peu de symptômes. Le délai de diagnostic est long, entre 3 et 5 ans. Les antécédents familiaux sont importants dans la MBP : entre 9 et 42 % des cas. Les études épidémiologiques les plus récentes ne montrent pas de différence dans le *sex ratio*, mais le phénotype est différent selon le genre : les uvéites sévères, les atteintes vasculaires et la mortalité sont plus élevées chez les garçons, alors que l'aphtose génitale et l'érythème noueux sont plus fréquents chez les filles.

Les symptômes cliniques

1. Aspects dermatologiques de la maladie de Behçet pédiatrique

>>> Aphtose orale

L'aphtose orale (AO) reste un signe majeur d'orientation vers le diagnostic de MB. Elle est présente dans 95 % des cas. Elle constitue le premier signe dans 87 à 97 % des cas. La lésion élémentaire est douloureuse, ulcérée, ronde ou ovale. Elle comporte un fond nécrotique blanc ou jaune pâle, entouré d'un halo inflammatoire (*fig. 1*). Les ulcérations peuvent se situer sur les lèvres, joues, gencives, palais, langue, pharynx ou amygdales. La disparition spontanée est la règle



FIG. 1 : Aphte de la lèvre supérieure chez un enfant atteint de la maladie de Behçet.

après 10 à 15 jours d'évolution sans laisser de cicatrice, mais la récurrence est fréquente par intervalles de quelques jours à quelques mois.

Le nombre et la taille des aphtes sont très variables en fonction des malades et des poussées. Certains aspects sont particuliers : miliaire composée de lésions superficielles ponctiformes (> 50 aphtes), herpétiformes avec lésions groupées en bouquet et nécrotiques. La récurrence d'au moins 3 épisodes par an est un élément clé du diagnostic. Un traumatisme local peut induire de nouvelles lésions aphteuses des muqueuses, qui sont un équivalent de la réaction de pathergie au niveau muqueux. L'AO peut être le seul signe de la MBP durant 6 à 7 ans avant l'apparition d'un second signe.

>>> Aphtose génitale

L'aphtose génitale (AG) est présente dans 55 à 83 % des MBP. Elle apparaît en moyenne vers 11 ± 4 ans. Les lésions sont arrondies, profondes, de grande taille, de bord irrégulier, avec une base ulcérée et un fond nécrotique (*fig. 2*). Le plus souvent multiples, elles siègent préférentiellement sur la vulve ou le scrotum, et laissent des cicatrices qu'il faut chercher à l'examen clinique. Dans 7 % des cas, les lésions peuvent être périanales.

>>> Pseudo-folliculite

C'est la lésion cutanée la plus fréquente. Elle siège essentiellement au niveau des



FIG. 2 : Ulcération génitale dans la maladie de Behçet.



FIG. 3 : Lésions de pseudo-folliculites.

fesses et de la racine des cuisses. Elle se présente sous forme d'une papule rouge surmontée d'une pustule qui, en 24 à 48 heures, se recouvre d'une croûte noirâtre (*fig. 3*). Quand elle siège au niveau du visage, elle peut être confondue avec l'acné vulgaire. Elle est plus fréquente chez les garçons.

>>> Nodules hypodermiques

Ces nodules, présents dans 1/3 des cas de MB, ont une forme ronde ou ovale et siègent essentiellement sur les membres inférieurs. Ces lésions touchent essentiellement les filles. Elles peuvent constituer un authentique érythème noueux quand elles sont rouge sombre et contemporaines d'une poussée d'arthrite (*fig. 4*). Elles peuvent parfois correspondre à une phlébite superficielle. Elles disparaissent en 2 à 3 semaines.



FIG. 4 : Érythème noueux.

>>> Hypersensibilité aux points de piqure (test de pathergie)

L'hypersensibilité cutanée se définit par l'apparition d'une papule surmontée d'une pustule, 24 à 48 heures après une piqure simple ou après l'injection intradermique d'une solution saline avec une aiguille de 20G. Sa positivité étant très variable, sa présence n'est plus nécessaire pour faire le diagnostic de MB chez l'adulte et l'enfant.

2. Autres manifestations

>>> Atteintes articulaires

On note que 20 à 40 % des enfants ont des signes articulaires de type arthralgie au niveau des genoux, des chevilles, des coudes ou des poignets.

>>> Atteintes oculaires

L'atteinte la plus typique de la MB est une uvéite postérieure bilatérale avec vascularite rétinienne – qui est indolore – associée à une baisse bilatérale de l'acuité visuelle. L'uvéite totale (antérieure et postérieure) s'accompagnant d'un épanchement purulent de la chambre antérieure (appelé hypopion)

dans 20 % des cas est très caractéristique de la MB. L'âge moyen de survenue est de 11 ± 3 ans. L'uvéite antérieure peut survenir avant l'âge de 10 ans et l'uvéite intermédiaire est rare. La fréquence et la sévérité des uvéites sont associées au sexe masculin après 10 ans.

>>> Atteintes neurologiques

Les céphalées chroniques sont fréquentes dans la MBP. Le neuro-Behçet atteint surtout les garçons avec des signes de début précoce. Les manifestations aiguës sont des méningites aseptiques récurrentes et des méningo-encéphalites avec, dans le LCR, une hyperprotéinorachie, une pléiocytose avec polynucléaires et lymphocytes. Le patient présente des céphalées aiguës, un œdème papillaire bilatéral, une hémiparésie et des signes d'atteinte du tronc cérébral : ataxie, syndrome pyramidal et extrapyramidal, épilepsie, atteinte des nerfs crâniens.

Les manifestations chroniques sont parenchymateuses et vasculaires. Elles se manifestent par des troubles neuropsychiatriques comme des déficits cognitifs, une perte de mémoire, une dépression, de l'anxiété, un syndrome pseudo-bulbaire, des déficits sensitivo-moteurs. Ces lésions sont généralement irréversibles. Les myosites ou neuropathies périphériques sont rares.

La fréquence du neuro-Behçet chez l'enfant est de 15 à 30 % (jusqu'à 50 % si l'on considère des céphalées isolées). Les principales manifestations à l'âge pédiatrique sont des thromboses veineuses cérébrales et une paralysie des nerfs crâniens. Les séquelles sont importantes (75 %), assorties d'un retentissement sur la scolarité dans presque tous les cas.

>>> Atteinte vasculaire

L'inflammation vasculaire conduit à la formation de thrombus. L'activation des neutrophiles et la production de radi-

caux libres et des enzymes lysosomales entraînent des lésions de la paroi vasculaire avec formation d'anévrysmes. Le thrombus est habituellement adhérent et n'entraîne pas d'embolie. La fréquence de survenue chez l'enfant est de 5 à 20 % avec une prédominance masculine (*sex ratio* 6/1). Les localisations préférentielles sont les membres inférieurs (55 %), la veine cave inférieure (11 %) ou l'artère pulmonaire (10 %). La mortalité sur 5 ans est de 6,4 %.

>>> Atteintes digestives

Les atteintes gastro-intestinales surviennent dans 40 % des cas de MBP, sous forme de douleur ou d'inconfort intestinaux. Les aphtes peuvent concerner tout le tube digestif.

Traitement

La colchicine est largement utilisée pour traiter l'AO et l'AG sans que les études aient démontré leur efficacité. Les corticoïdes par voie systémique en cure courte peuvent être prescrits pour des ulcérations muqueuses sévères. D'autres traitements peuvent être des options dans les lésions chroniques : corticoïdes topiques, antalgiques, azathioprine et anti-TNF α . Une étude récente de phase II contre placebo a démontré l'efficacité de l'apremilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, à réduire le nombre d'AO à 12 semaines de traitement.

Les atteintes vasculaires, neurologiques ou oculaires demandent une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide). Les anti-TNF α deviennent le traitement standard de l'atteinte neurologique, digestive ou oculaire sévère pour les patients résistants aux immunosuppresseurs classiques. L'utilisation des anti-IL1 (anakinra, canakinumab) ou anti-IL6 (tocilizumab) est de plus en plus rapportée dans des manifestations sélectives de la MB. Un

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

essai en phase II avec le gevokizumab (anti-IL1) sur les uvéites est en cours.

devenus un traitement standard pour les manifestations sévères.

Conclusion

La maladie de Behçet pédiatrique est rare et difficile à diagnostiquer. Des critères de diagnostic ont été récemment proposés et sont à évaluer. La composante familiale et génétique est importante. La colchicine reste le traitement le plus utilisé pour des manifestations muco-cutanées et les anti-TNF α sont

Pour en savoir plus

- KONÉ-PAUT I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:10.
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*, 1990;335:1078-1080.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative

study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:338-347.

- KONÉ-PAUT I, SHAHRAM F, DARCE-BELLO M *et al.* PEDBD group. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:958-964
- METREAU-VASTEL J, MIKAELOFF Y, TARDIEU M *et al.* Neurological involvement in paediatric Behçet's disease. *Neuropediatrics*, 2010;41:228-234.

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

Bétésil[®]

2.25 mg

Valérate de Bétaméthasone



**DERMATOSES INFLAMMATOIRES
QUI NE RÉPONDENT PAS AUX CORTICOÏDES
DE NIVEAU D'ACTIVITÉ INFÉRIEUR**, telles qu'eczéma,
lichénification, lichen plan, granulome annulaire, pustulose
palmaire et plantaire, et mycosis fongoïde. Du fait de sa forme
pharmaceutique particulière, BETESIL[®] est adapté au traitement du
PSORIASIS CHRONIQUE EN PLAQUES, localisé aux endroits
difficiles à traiter (genoux, coudes et face antérieure du tibia, sur
une surface ne dépassant pas 5% de la surface corporelle).
BETESIL[®] est un traitement indiqué chez l'adulte uniquement.

Je vous plaque!



Le seul dermo-corticoïde en film bio-adhésif qui traite,
contrôle la dose et protège la plaque.

BETESIL[®], comme les autres dermocorticoïdes d'action forte, est un traitement
de première intention dans le psoriasis en plaques, en dehors des zones
sensibles (visages et plis). Dès qu'une amélioration notable est constatée, il
doit être relayé par une autre forme de dermocorticoïde, dont la fréquence des
applications sera diminuée progressivement.


**Laboratoires
Genevrier**
L'EXIGENCE DE VOTRE SANTÉ

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

Artérite de Takayasu à l'âge pédiatrique

RÉSUMÉ : L'artérite de Takayasu à l'âge pédiatrique (ATP) peut atteindre des enfants d'âges divers. L'absence de spécificité des signes de début et des marqueurs spécifiques retarde le diagnostic, et beaucoup d'enfants présentent des complications irréversibles.

L'hypertension artérielle est le signe le plus fréquent. Le diagnostic est suspecté en corrélant les signes cliniques avec la présence d'un syndrome inflammatoire biologique. La confirmation du diagnostic est basée sur l'imagerie, en particulier l'angio-IRM, peu irradiante.

Les complications de l'ATP peuvent être cardiovasculaires, pulmonaires, neurologiques, sans compter les effets secondaires de la corticothérapie et des immunosuppresseurs au long cours. Le traitement repose sur la corticothérapie, mais les biothérapies apparaissent comme des traitements prometteurs.



→ **Tu-Anh TRAN**
Service de Pédiatrie,
CHU Carémieu, NÎMES.

L'artérite de Takayasu (AT) est une maladie inflammatoire chronique, auto-immune, granulomateuse de l'aorte et de ses branches majeures, à leur origine, avec comme conséquence une dilatation, occlusion, sténose et/ou formation d'anévrisme de ces artères (**fig. 1**).

La maladie débute en général vers les 3^e et 4^e décades de la vie, mais les formes pédiatriques ont été décrites à tout âge, le plus jeune cas rapporté ayant 6 mois de vie. Il s'agit de la 3^e cause de vascularite chez l'enfant. Le diagnostic est un vrai défi. Une prise en charge précoce permet d'améliorer la survie à long terme.

Épidémiologie

Plus fréquente en Asie, l'AT est décrite dans le monde entier. Cependant, il existe des différences ethniques dans l'atteinte aortique : les adultes japonais présentent plutôt une atteinte de l'arc aortique, alors que les Indiens et les enfants américains présentent plu-

tôt une atteinte de l'aorte thoracique et abdominale. Les séries pédiatriques retrouvent une prédominance féminine (*sex-ratio* 2/1). L'ATP est la principale cause d'hypertension artérielle (HTA) rénovasculaire chez les enfants asia-



FIG. 1 : Atteinte de l'aorte descendante avec déformations anévrismales sus et sous-rénales, associée à une sténose des artères iliaques communes droite et gauche (source : E. Jeziorski, CHU de Montpellier).

Critères obligatoires : anomalies angiographiques de l'aorte ou de ses branches principales et des artères pulmonaires avec anévrysmes/dilatations.

+ au moins 1 des critères suivants :

- abolition d'un pouls périphérique ou claudication ;
- asymétrie de la prise de pression artérielle aux 4 membres ;
- souffle perçu sur le trajet d'un gros tronc artériel ;
- hypertension ;
- élévation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP ou VS).

TABLEAU I : Critères de diagnostic de l'artérite de Takayasu pédiatrique (ATP) de EULAR/PRINTO/PReS.

tiques. Les études nord-américaines et européennes estiment que l'incidence des ATP varie entre 1 et 2,6/1 000 000 habitants/an.

Susceptibilité génétique

L'association avec HLA-B52 est bien décrite. Le polymorphisme du gène du *Tumor necrosis factor* (TNF)- α -308 a été rapporté chez les patients AT indiens adultes. Il n'y a pas d'étude concernant les enfants.

Classification

Les critères de diagnostic de l'ATP ont été publiés en 2010 par l'EULAR/PRINTO/PReS avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,9 % (**tableau I**).

Manifestations cliniques

Le plus souvent, la maladie se manifeste par une évolution cyclique avec une phase d'inflammation aiguë caractérisée par des signes généraux – comme une anorexie, une fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement, une arthralgie et une éruption cutanée – durant des semaines ou des mois, puis par une rémission et des rechutes. La phase aiguë comporte des signes aspécifiques, ce qui explique que 1/3 des enfants présenteront des séquelles vasculaires graves

avec une maladie inactive plus tard. Un délai compris entre 2 et 11 ans (4 fois plus important que chez l'adulte) peut séparer les premiers symptômes du diagnostic.

Dans la phase chronique, à cause de la progression de l'inflammation, les sténoses artérielles se développent et les signes cliniques d'occlusion deviennent parlants. L'hypertension artérielle est le signe le plus fréquent quel que soit l'âge (82,6 %), suivie par les céphalées (31 %), la fièvre (29 %), l'essoufflement (23 %), la perte de poids (22 %) et les vomissements (20 %). Les signes musculo-squelettiques varient entre 14 et 65 %. Les signes d'ischémie d'organe peuvent se voir. L'abolition des pouls périphériques est fréquente chez les enfants atteints d'ATP. En revanche, les claudications sont rares dans l'ATP contrairement à l'adulte. Le retentissement cardiaque est décrit dans 19 % des cas d'ATP, mais seulement quelques cas d'atteinte coronaire ont été rapportés. Les accidents vasculaires cérébraux sont décrits dans 17 % des cas et l'atteinte oculaire est rare chez l'enfant.

Diagnostic

1. Biologie

Les marqueurs inflammatoires sont élevés (CRP, VS). La VS et la CRP sont corrélées avec l'activité de la maladie. Plus la CRP est élevée, plus les risques

de complications thrombotiques le sont également. De nouveaux marqueurs ont été proposés pour mesurer l'activité de la maladie : *Matrix metalloproteinase* (MMP) 2-3 et 9, interleukine 6 (IL6) sérique, RANTES (*Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*), VCAM (*Vascular cell adhesion molecules*) et PTX3 (Pentraxine 3). Ce dernier marqueur pourrait être utile pour les patients présentant une occlusion progressive de l'aorte avec CRP négative.

2. Imagerie

L'angiographie conventionnelle, l'angio-IRM, l'angio-scanner ou l'échographie-Doppler peuvent être utilisés pour le diagnostic :

- le PET-scan (*Positron emission tomography*) est de plus en plus utilisé pour détecter une anomalie anatomique et une activité de la maladie ;
- l'angiographie conventionnelle reste la méthode de référence, mais elle est irradiante et ne permet pas d'analyser la paroi vasculaire ;
- l'angio-IRM est non invasive et permet de visualiser des sténoses, dilatations, épaississements de la paroi des vaisseaux, thrombi muraux et atteintes de l'artère pulmonaire. L'irrégularité de la paroi des vaisseaux est clairement visualisée par une injection de produit de contraste qui permet de détecter des lésions focales. Cependant, l'angio-IRM est moins performante pour visualiser l'atteinte des petits vaisseaux et les calcifications vasculaires ;
- l'échographie-Doppler permet de bien analyser la paroi vasculaire, mais cet examen reste examinateur-dépendant ;
- les autres méthodes sont trop irradiantes pour l'enfant.

Complications

1. Cardiovasculaires

>>> L'hypertension artérielle (HTA) est la complication la plus commune

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

et généralement secondaire à la sténose des artères rénales. C'est une des causes principales de l'insuffisance cardiaque congestive. Sa prévalence est plus importante chez l'enfant.

>>> La myocardite et la dissection aortique sont rares chez l'enfant.

>>> La fuite aortique est une complication rare conduisant à l'insuffisance cardiaque congestive.

>>> L'anévrisme aortique (10 %) est l'une des principales causes des anévrismes thoraciques et abdominaux.

Quand on suspecte une atteinte coronarienne, l'angio-scanner est recommandé en urgence pour une intervention rapide.

2. Pulmonaires

L'atteinte de l'artère pulmonaire est moins fréquente que chez l'adulte, touchant les branches segmentaires et sous-segmentaires des lobes supérieurs.

3. Neurologiques

Les AVC (accidents vasculaires cérébraux) peuvent survenir chez 20 % des patients.

Traitements

L'objectif premier du traitement est de prévenir des lésions vasculaires irréversibles et ainsi de préserver les organes vitaux. Le problème majeur reste le délai de diagnostic.

>>> Les corticoïdes restent le traitement principal. En seconde ligne, les immunosuppresseurs comme le méthotrexate (MTX), l'azathioprine (AZA), le mycophénolate mofétil (MMF) et le cyclophosphamide (CYC) sont associés aux corticoïdes. Une série américaine a montré un taux de rémission de 60 % des patients traités avec seulement

des corticoïdes, avec une amélioration plus rapide chez les enfants par rapport aux adultes. Cependant, les patients rechutent à la décroissance des corticoïdes. À ce jour, il n'y a pas de données prouvant la supériorité d'un agent par rapport à un autre. Ozen *et al.* ont utilisé avec succès, chez 6 enfants, l'association CYC et corticoïdes en induction, suivie de MTX en maintenance. Mathew *et al.* ont rapporté une bonne efficacité du MMF.

>>> La pose de stent a été proposée en cas d'ischémie aiguë. Même si le succès immédiat sur les sténoses courtes était bon, sur le long terme, les resténoses sont très fréquentes d'autant plus que l'intervention a lieu en phase aiguë. Par conséquent, ces techniques ne doivent être utilisées qu'après un contrôle optimal de l'inflammation.

>>> Les anti-TNF (infliximab, étanercept, adalimumab) ont été essayés avec un taux de succès dépassant les 90 % et permettant l'arrêt des corticoïdes dans 40 % des cas. Ils peuvent être utilisés précocement en cas de résistance aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs classiques.

>>> L'anti-IL6 (tocilizumab) a été utilisé chez une quarantaine de patients adultes avec une bonne réponse dans 75 % des cas, mais l'efficacité ne semble pas se prolonger à l'arrêt du traitement.

Évolution

La mortalité dans l'ATP est de 35 % dans les anciennes études. L'étendue de l'atteinte vasculaire et la sévérité de l'HTA sont des éléments pronostiques principaux.

Plus récemment, une série de 40 enfants atteints d'ATP n'a rapporté qu'un décès sur la cohorte. Cette amélioration est due à un diagnostic plus précoce et à de nouvelles options thérapeutiques.

Conclusion

L'ATP a besoin d'être reconnue comme une sous-entité de l'AT. Les pédiatres, notamment rhumatologues et internistes, doivent être sensibilisés au diagnostic précoce pour mettre en œuvre un traitement efficace limitant les séquelles vasculaires. L'HTA, la fièvre prolongée, l'amaigrissement et des vomissements inexplicables sont autant de clignotants qui doivent faire penser au diagnostic. Les marqueurs inflammatoires classiques ont un intérêt limité pour le diagnostic et le suivi.

Bien que l'angiographie conventionnelle reste le "gold standard" pour le diagnostic, les techniques non invasives sont de plus en plus utilisées en pédiatrie. Les corticoïdes, souvent combinés avec des immunosuppresseurs, continuent d'être un traitement de choix. Les poses de stents sont une option dans les formes agressives rapidement fibrosantes. L'anti-IL6 doit être considéré tôt après l'échec du traitement conventionnel pour prévenir les lésions d'organes secondaires à l'ischémie.

Pour en savoir plus

- OZEN S, PISTORIO A, IUSAN SM *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). *Ann Rheum Dis*, 2010;69:798-806.
- BATU ED, SÖNMEZ HE, HAZIROLAN T *et al.* Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2016. pii: S0049-0172(16)30142-1
- GOEL R, DANDA D, MATHEW J *et al.* Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol*, 2010;29:329-332.
- MATHEW AJ, GOEL R, KUMAR S *et al.* Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J Rheum Dis*, 2016;19:116-126

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

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

La vascularite à IgA (purpura rhumatoïde)

- ⇒ Le diagnostic de l'IgAV est clinique chez l'enfant entre 3 et 12 ans. Chez l'adolescent ou l'adulte, une biopsie cutanée avec immunofluorescence et un bilan sanguin doivent être réalisés afin de rechercher une autre vascularite des petits vaisseaux.
- ⇒ L'atteinte rénale n'est pas toujours présente au diagnostic ; une recherche de protéinurie et d'hématurie à la bandelette urinaire doit être régulièrement réalisée à domicile pendant au moins 6 mois.
- ⇒ Le traitement est généralement symptomatique, associé à du repos. Une corticothérapie orale ou intraveineuse peut être indiquée en cas d'atteinte viscérale sévère.
- ⇒ L'IgAV est une maladie aiguë, toutefois des récurrences sont possibles.
- ⇒ Le pronostic est le plus souvent favorable.

La maladie de Kawasaki

- ⇒ La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite systémique aiguë chez l'enfant, associée à des lésions coronariennes.
- ⇒ La MK est due à une réponse immunitaire anormale chez des sujets prédisposés génétiquement.
- ⇒ Les patients avec une MK présentent un *rash* diffus polymorphe.
- ⇒ Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et l'aspirine sont le traitement standard de la MK.
- ⇒ Les patients résistants aux IgIV sont traités avec une seconde perfusion d'IgIV, des corticoïdes, des inhibiteurs de la calcineurine, des anti-TNF ou des anti-IL1.

Les vascularites pédiatriques : PAN et vascularite à ANCA

- ⇒ Le délai diagnostique des vascularites de type PAN ou vascularites à ANCA reste important, témoignant d'une reconnaissance sous-optimale de ce type d'atteinte et de la nécessité d'une prise en charge conjointe avec un centre pédiatrique de référence.
- ⇒ Des critères diagnostiques pédiatriques sont maintenant disponibles, mais les scores de sévérité restent à développer.
- ⇒ L'angiographie demeure l'examen de référence mais, du fait de son caractère invasif, le scanner, l'angioscanner ou l'angio-IRM, bien que moins sensibles que l'artériographie, gagnent en popularité grâce à leur accessibilité et à leur facilité de réalisation.
- ⇒ Le pronostic à l'âge adulte est probablement moins bon qu'attendu, justifiant une transition rigoureuse et une poursuite des traitements d'entretien sur la durée.
- ⇒ Certaines caractéristiques des vascularites doivent faire évoquer des formes monogéniques (début précoce, consanguinité, antécédents familiaux, atteinte neurologique sévère).

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Actualités sur la maladie de Behçet de l'enfant

- ➞ La maladie de Behçet est une vascularite rare chez l'enfant, avec une composante génétique probable.
- ➞ Le diagnostic est clinique avec des critères disponibles pour les enfants depuis 2016.
- ➞ Un avis expert est souvent requis pour un diagnostic précoce.
- ➞ Il n'y a pas de *sex ratio* chez l'enfant, mais une différence de phénotype selon le genre : uvéites sévères, atteintes vasculaires plus fréquentes chez les garçons, aphtose génitale et érythème noueux plus fréquents chez les filles
- ➞ Les anti-TNF sont devenus le traitement de choix en cas d'atteinte oculaire, neurologique ou digestive.

Artérite de Takayasu à l'âge pédiatrique

- ➞ L'artérite de Takayasu est une maladie inflammatoire chronique, auto-immune, granulomateuse de l'aorte et de ses branches.
- ➞ Son diagnostic repose sur des critères définis associant des anomalies angiographiques, des signes cliniques vasculaires et un syndrome inflammatoire biologique.
- ➞ Le diagnostic précoce est un vrai défi pour limiter des séquelles vasculaires irréversibles.
- ➞ La corticothérapie reste le traitement de référence, mais les biothérapies apparaissent comme des traitements prometteurs dans l'avenir.

FICHE PRATIQUE

Dermoscopie

Fiche de dermoscopie n°1

Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 31 ans, de phototype IV avec une bonne aptitude au bronzage. Elle n'a pas d'antécédent dermatologique, n'a pas vécu outre-mer ni fait d'UV artificiels; son activité professionnelle est à 100 % intérieure, ses loisirs ensoleillés sont modérés; elle se protège peu du soleil. Elle ne prend qu'une contraception estroprogestative depuis 5 ans, n'a aucun antécédent médical ou chirurgical, et a eu deux grossesses et accouchements normaux il y a 5 et 2 ans. L'anamnèse familiale retrouve un antécédent de carcinome basocellulaire chez sa mère, mais pas d'autres antécédents cancérologiques familiaux.

Elle est adressée par son médecin traitant pour une lésion pigmentée "très foncée" du sein gauche (**fig. 1**).

La lésion (**fig. 2**) serait présente depuis quelques années, l'interrogatoire ne peut préciser si elle s'est modifiée récemment.

L'examen dermoscopique (immersion + polarisation) est présenté sur la **figure 3**.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?



FIG. 1.

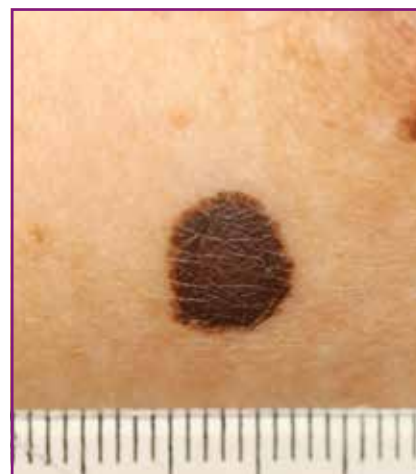


FIG. 2.

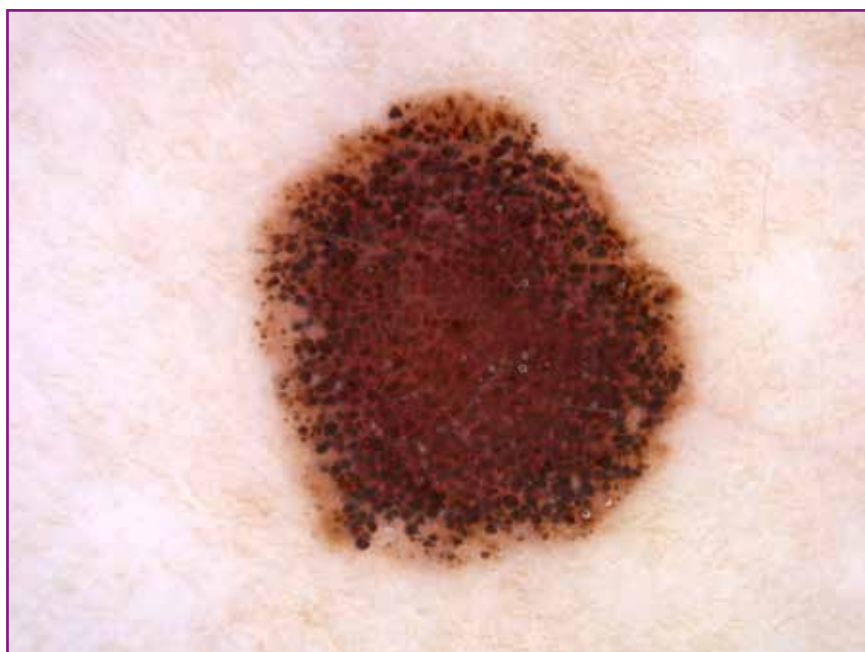


FIG. 3.

FICHE PRATIQUE

Dermoscopie

[Solution

Quel est votre diagnostic ?

Il s'agit d'un nævus (mélanocytaire) globulaire.

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

- Pas de nécessité de chirurgie.
- Pas de nécessité de surveillance pour cette lésion en particulier (une surveillance pourrait être indiquée chez cette patiente si son examen clinique corps entier, que vous n'aurez pas manqué de faire, révélait d'autres lésions plus atypiques).

- Auto-surveillance et nouvelle consultation si apparition d'un changement ou d'une autre lésion cutanée.

[Commentaires

Sur l'image dermoscopique (**fig. 4**), on observe des globules bruns répartis de manière homogène sur toute la surface de la lésion (**flèches bleues**). Il n'y pas d'autre structure dermoscopique reconnaissable sur la surface de cette lésion : on dit que le patron est (exclusivement) globulaire. Les globules sont de couleur brun sombre (ils ne sont ni bleus, ni gris-bleu, ni rouges) ce qui est en accord avec le phototype IV de la patiente ; leur

couleur est homogène sur l'ensemble de la lésion même si celle-ci est plus sombre au centre, ce qui est habituel (**flèche blanche**). Les globules sont de taille variable (**double flèche rouges**). Leur forme est bien ronde. On observe des espaces clairs entre les globules (**flèches jaunes**) qui restent plus foncés que la peau environnante et ne doivent pas être confondus avec une "réticulation inversée" (*cf. fiches suivantes à paraître*).

Le patron globulaire est un patron bénin observé dans les nævus mélanocytaires bénins.

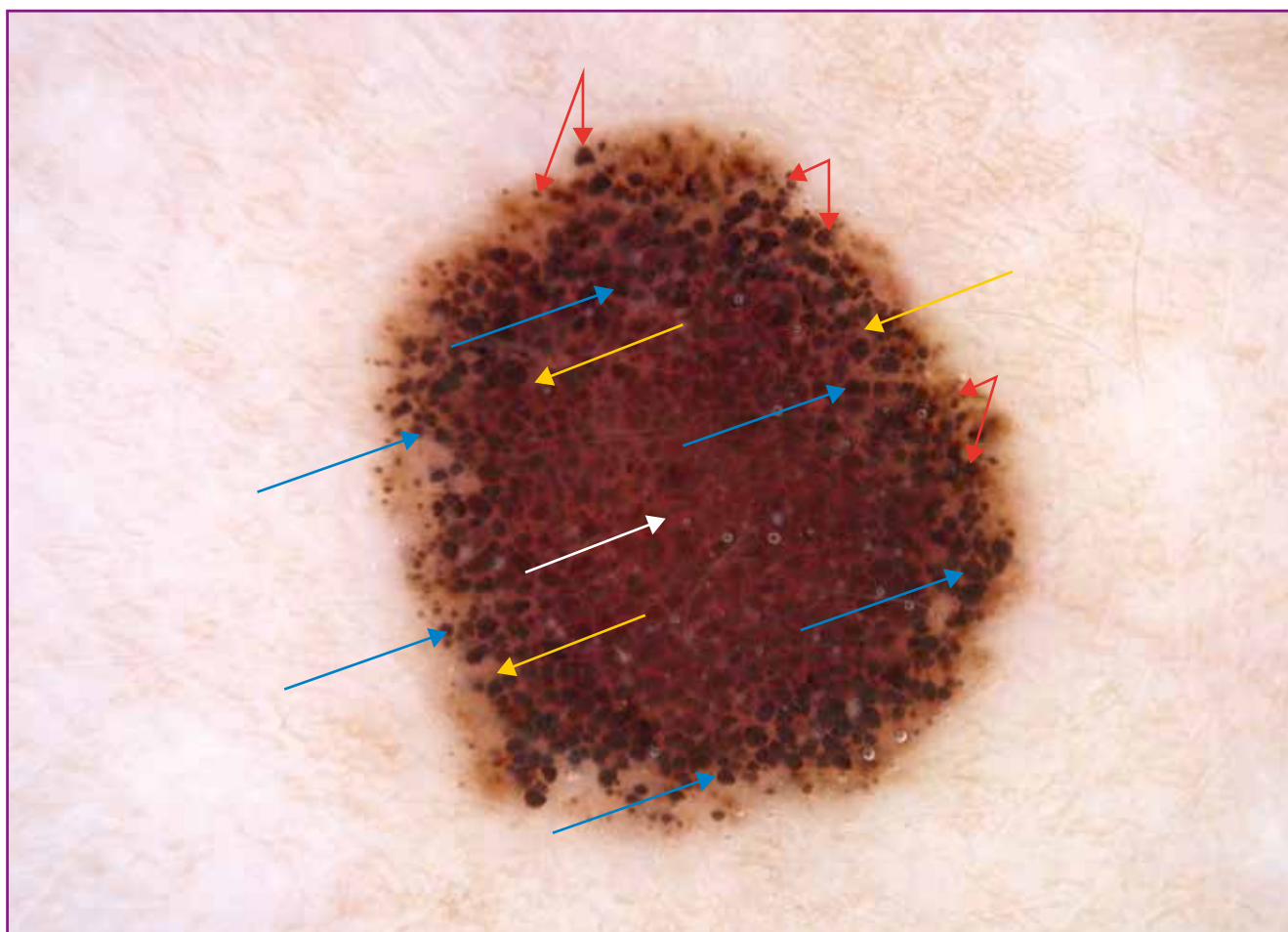


FIG. 4.

Le patron globulaire et les globules bruns

→ L. THOMAS

Service de Dermatologie, Centre hospitalier Lyon Sud, Université Lyon 1, Centre de recherche sur le cancer de LYON.

En dermoscopie, on appelle **globules** les formations arrondies, le terme “point” désigne des formations de plus petite taille d’où leur description souvent regroupée : “points et globules”.

Seuls les globules bruns sont indicateurs d’une lésion mélanocytaire (**fig. 4, flèches bleues et rouges**). On peut observer des “globules gris-bleu” dans les carcinomes basocellulaires (**fig. 5**) et des “globules rouges” dans diverses lésions achromiques (**fig. 6 : ici une disposition “en chaînette” des globules rouges observés dans un acanthome à cellules claires**).

Lorsqu’une lésion est exclusivement constituée, au plan dermoscopique, de globules bruns, on dit que le patron global de la lésion est un **patron globulaire**.



FIG. 5.



FIG. 6.

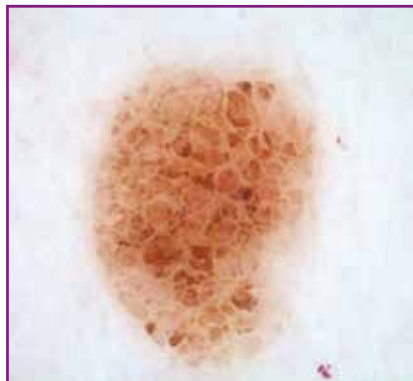


FIG. 7.

Parfois, les éléments sont quadrangulaires ou polygonaux et non arrondis, mais leur agencement plutôt régulier reproduit celui du patron globulaire : on parle alors de **patron pavimenteux**, qui a exactement la même valeur sémiologique (**fig. 7**).

Les patrons globulaires et pavimenteux correspondent à des **nævus mélanocytaires bénins**. Il est habituel de rencontrer des globules bien arrondis dans des lésions récentes ou chez des enfants, alors que le patron pavimenteux est plus tardif. Chez les sujets âgés, les globules/pavés sont plus dissociés au

sein d’une lésion moins dense, souvent en relief.

Les patrons globulaires et globules bruns n’ont de valeur sémiologique qu’en dehors des paumes-plantes, visage, muqueuses, cicatrices et ongles. Dans ces **topographies dites “spéciales”**, l’anatomie différente est responsable d’une sémiologie dermoscopique différente qui ne peut être interprétée de la même façon. C’est en particulier le cas en région acrale, comme présenté sur la **figure 8** où l’on observe bien des globules. Toutefois, ce qui est important ici, c’est la disposition de ces globules en double ligne le long des sillons des dermatoglyphes : le “patron parallèle des sillons”.

Les globules bruns peuvent n’être que l’un des constituants du patron dermoscopique d’une lésion pigmentée : on parle alors de **patron globulo-réticulaire** ou de **patron globulaire et homogène**. À partir de trois composantes associées (par exemple globules + réseau + zones homogènes), on parle de patron multicomposé (*cf. fiche de dermoscopie n° 3 à paraître*).



FIG. 8.

FICHE PRATIQUE

Dermoscopie

POINTS FORTS

- ➡ Le patron globulaire est un patron bénin.
- ➡ Les globules bruns peuvent être un élément sémiologique au sein d'un patron multicomposé qui peut être malin ou atypique.
- ➡ Les globules et points pigmentés ont, dans ce cas, une valeur sémiologique péjorative lorsque leur répartition est irrégulière sur la surface de la lésion, et ce d'autant plus qu'elle est périphérique.

La **composante globulaire** de certains patrons bi- ou multicomposés doit être reconnue pour sa signification sémiologique :

– une couronne de globules périphériques bien régulière et parfaitement circulaire autour d'une lésion par ailleurs réticulaire ou homogène (**fig. 9**) signifie que la lésion est en croissance. Il s'agit d'un patron bénin mais instable qui ne se stabilisera que lorsque la croissance de la lésion sera terminée. Parfois, les globules périphériques sont en connexion avec le réseau pigmentaire ; on parle alors de pseudopodes dont la signification est similaire ;

– *a contrario*, une disposition asymétrique et irrégulière des globules périphériques est le signe d'une croissance asymétrique comme on peut l'observer au cours de mélanomes (**fig. 10, illustrant un mélanome de type SSM de niveau II et de 0,2 mm chez un homme de 32 ans**) ;



FIG. 9.



FIG. 10.

Ainsi, et de manière plus générale, au cours du mélanome (et, dans une moindre mesure, dans les nævus dysplasiques), les globules bruns ont **une valeur sémiologique péjorative lorsque leur répartition est inhomogène sur la surface de lésion**, et ce d'autant plus que leur position est plus périphérique (**fig. 10 et 11, illustrant un mélanome de type SSM de niveau III et de 0,30 mm chez une femme de 55 ans**).



FIG. 11.

Les globules bruns correspondent histologiquement à des **thèques mélanocytaires** situées soit à la jonction dermo-épidermique, soit dans le derme papillaire. On comprend volontiers que leur répartition régulière sur toute la surface de la lésion soit en faveur d'un nævus jonctionnel ou dermique bénin (**fig. 12**), que leur répartition périphérique en couronne régulière traduise une lésion en croissance et que leur répartition anarchique et irrégulière soit en faveur d'un mélanome (**fig. 13**).

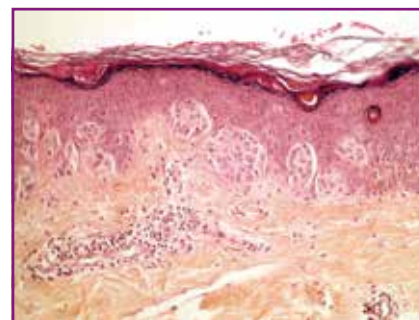


FIG. 12.

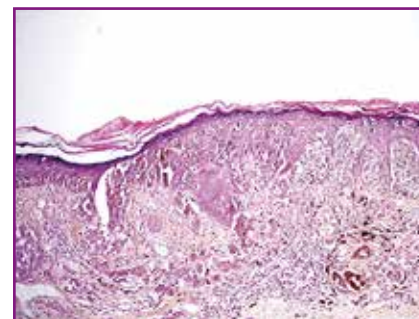


FIG. 13.

Théoriquement, il serait souhaitable de distinguer les globules bruns des "points noirs" qui correspondent à de la mélanine dans la couche cornée de l'épiderme (**fig. 14**). C'est en particulier le cas quand on s'attache à établir des corrélations dermoscopico-pathologiques. Toutefois, les points noirs (il n'existe pas de patron de points noirs, ceux-ci étant toujours associés à d'autres éléments sémiologiques) s'analysent dermoscopiquement exactement de la

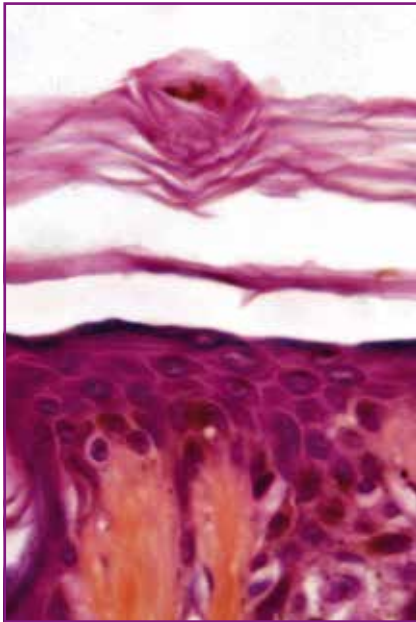


FIG. 14.



FIG. 15.

même façon que les globules bruns, à savoir : l'irrégularité de leur répartition, en particulier périphérique, est péjorative alors que leur régularité de disposition est favorable (*la figure 15 illustre des points noirs très irréguliers dans leur répartition dans un mélanome de*

type SSM de niveau III et de 0,25 mm chez une femme de 39 ans). C'est la raison pour laquelle il est désormais habituel de parler de **points et globules pigmentés**, de répartition régulière ou non.

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

FotoFinder®
La référence mondiale en imagerie cutanée.

www.fotofinder.fr



REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

RÉSUMÉ : Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, également appelé dermatofibrosarcome protubérant (DFSP), est une tumeur mésenchymateuse rare. Elle est caractérisée, dans plus de 90 % des cas, par la translocation 17/22 aboutissant au gène de fusion *COL1A1-PDGFβ* et à une activation permanente du récepteur au PDGF responsable de la prolifération cellulaire. Son évolutivité est lente et le potentiel d'agressivité est lié à la possible évolution locale ou locorégionale.

Les métastases à distance sont exceptionnelles et le plus souvent rapportées lors de la transformation en sarcome de plus haut grade de malignité (fibrosarcome ou sarcome pléomorphe).

Le traitement de première intention, lorsqu'il est réalisable, est chirurgical dans le but d'obtenir – sous réserve d'une analyse exhaustive des berges – une exérèse complète de la lésion. Les autres possibilités thérapeutiques envisageables seules, en néo-adjuvant ou en adjuvant, comportent les thérapies ciblant le PDGFR (imatinib, sunitinib, pazopanib) et la radiothérapie.



→ I. CHAMI, C. PAGÈS, C. LEBBÉ
Centre d'onco-dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le DFSP est une tumeur mésenchymateuse rare, dont l'incidence annuelle est estimée à 4,2 cas par million [1-3]. Il atteint de façon égale les deux sexes, avec une légère prédominance masculine.

Le DFSP peut survenir à tout âge, avec cependant un pic de fréquence entre 30 et 50 ans. Les cas pédiatriques sont exceptionnellement rapportés dans la littérature.

La notion de traumatisme préalable à la survenue du DFSP est fréquemment rapportée sans qu'aucun lien ne soit clairement établi. Plusieurs auteurs notent une apparition ou une croissance plus rapide du DFSP au cours de la grossesse.

Le mécanisme exact n'est pas connu, cependant la présence de récepteurs de la progestérone au sein de la tumeur pourrait expliquer cette évolution rapide [4].

Aspects cliniques

Au plan clinique, la présentation du DFSP est variable, pouvant aller d'une lésion atrophique de petite taille à une volumineuse lésion tumorale et bourgeonnante. Les lésions peuvent, en effet, être décrites sous la forme de plaques atrophiques, sclérodermiformes, parfois surmontées de lésions papuleuses, papulo-nodulaires, de couleur variable. Il peut également s'agir d'une lésion nodulaire dermohypodermique isolée, ferme et de petite taille. Une modification clinique rapide, avec notamment l'apparition d'une lésion tumorale bourgeonnante, doit faire suspecter une transformation en sarcome de plus haut grade. Le DFSP peut se localiser sur n'importe quelle partie du corps, la localisation la plus fréquemment observée étant le tronc (50 à 60 % des cas). Viennent ensuite les membres (20 à 35 % des cas) et enfin l'extrémité céphalique (10 à 16 % des cas) [5] (**fig. 1 à 4**).



FIG. 1: Forme atrophique.



FIG. 2: Forme tumorale transformée en sarcome de plus haut grade.



FIG. 3: Forme papuleuse.



FIG. 4: Forme sclérodermique.

Aspects histologiques et immunohistochimiques

La confirmation diagnostique repose sur la biopsie avec étude anatomopathologique. Il est parfois difficile de distinguer histologiquement le DFSP des autres tumeurs à cellules fusiformes, mais l'utilisation des techniques d'immunohistochimie contribue à l'élimination des autres diagnostics différentiels. Le DFSP est constitué d'une prolifération fusocellulaire non encapsulée, de densité variable, présentant deux grands modes d'organisation architecturale [6, 7] :

>>> Le mode "fibrohistiocytaire", trouvé essentiellement au centre de la tumeur, où les cellules sont tantôt disposées en tout sens, tantôt en "rayons de roues", tantôt en petits faisceaux courts entrelacés se coupant à angle droit et réalisant un aspect en storiforme; ce dernier aspect, sans être pathognomonique, est très évocateur du DFSP.

>>> Le mode "neurofibromateux" se trouve essentiellement en périphérie

de la prolifération où la densité est faible; les cellules sont orientées parallèlement, régulièrement disposées, formant des nappes ou des coulées souvent ondulées et flexueuses. La trame conjonctive est généralement grêle, faite de collagène fibrillaire non polarisable, ondulé sans organisation en trousseaux épais et sans fibres élastiques. Les vaisseaux sont assez nombreux, mais il n'existe pas de lacs sanguins.

À cet aspect histologique assez caractéristique sont parfois associées des variantes de morphologie différente: la variante myxoïde, la variante pigmentée (tumeur de Bednar) et le fibroblastome à cellules géantes. La dégénérescence fibrosarcomateuse du DFSP (FS-DFSP) se caractérise par la présence de zones de grande densité cellulaire avec une architecture en faisceaux entrecroisés à angle aigu réalisant des agencements en "arête de poisson", ayant une grande activité mitotique (> 4 mitoses/10 CFG) et un pléomorphisme nucléaire avec anisocaryose.

En immunohistochimie, les cellules du DFSP expriment généralement l'antigène CD34. En effet, la sensibilité du CD34 pour le DFSP est de 80 à 95 %. Cependant, ce marqueur n'est pas spécifique du DFSP puisqu'il est exprimé par d'autres tumeurs, notamment d'origine vasculaire. D'autres marqueurs comme PS100, l'actine musculaire lisse et la desmine pourront aider au diagnostic différentiel (mélanome, léiomyosarcome).

L'existence de plusieurs variantes de DFSP complique son diagnostic différentiel, qui inclut les tumeurs dermiques à cellules fusiformes, et essentiellement les tumeurs fibrohistiocytaires et les tumeurs nerveuses.

Les études cytogénétiques et moléculaires récentes ont abouti à l'identification d'anomalies chromosomiques spécifiques et de remaniements géniques. La cytogénétique et la biologie moléculaire occupent une place grandissante dans le diagnostic des sarcomes des tissus mous, en mettant en évidence des anomalies chromosomiques caractéristiques.

L'utilisation combinée des techniques de FISH et CGH a permis de caractériser la translocation 17/22 comme la signature cytogénétique du DFSP, présente dans la grande majorité des cas. Ce réarrangement chromosomique entraîne la fusion du gène *COL1A1* localisé sur le chromosome 17 avec le gène *PDGFB* localisé sur le chromosome 22. Ce gène de fusion, *COL1A1-PDGFB*, aboutit à l'activation du récepteur au PDGF. La recherche de ce transcrite de fusion est un complément obligatoire de l'examen anatomopathologique, puisqu'elle permet de confirmer un diagnostic douteux et d'identifier les patients qui peuvent être candidats à un traitement par thérapie ciblée inhibant le PDGFR. Cependant, dans les cas de transformation sarcomateuse, ce transcrite de fusion peut être absent [8].

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Évolution et traitements

Le DFSP est une tumeur à malignité intermédiaire, dont le potentiel évolutif est essentiellement local ou locorégional ; les métastases sont exceptionnellement décrites dans la littérature et sont le plus souvent en lien avec une transformation en sarcome de haut grade, observée dans 10 à 20 % des cas [9]. Le risque évolutif est donc essentiellement local, avec notamment un risque de récurrence en cas d'exérèse incomplète de la tumeur du fait de son caractère infiltrant avec extension pseudopodique asymétrique. Ainsi, il était initialement recommandé de réaliser une exérèse large, avec des marges de 5 cm aboutissant à des gestes délabrants et à une rançon cicatricielle importante.

Afin d'épargner un maximum de tissu sain, de cartographier les tumeurs les plus asymétriques et d'orienter l'exérèse des extensions tumorales, la chirurgie micrographique de Mohs (CMM) ainsi que d'autres méthodes apparentées (slow Mohs ou la technique de Breuninger et la technique verticale modifiée) se sont donc développées et sont à recommander. Avec ces techniques, des marges latérales de 1 à 1,3 cm en moyenne sont nécessaires et l'exérèse doit emporter le fascia en profondeur afin d'éliminer toute infiltration [8]. En l'absence de recours possible à la chirurgie micrographique, des marges à 3 cm sont actuellement préconisées [8]. La radiothérapie peut intervenir comme complément de la chirurgie ou seule en cas de tumeurs multirécidivantes, inextirpables et chez les patients inopérables ou refusant tout traitement chirurgical.

La chimiothérapie systémique n'est pas recommandée. En effet, la découverte du gène de fusion *COL1A1-PDGFB* – entraînant une activation anormale du récepteur au PDGFB à activité tyrosine-kinase – a ouvert la voie à l'utilisation de thérapies ciblées comme l'imatinib mésilate

POINTS FORTS

- ➞ Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFSP) est une tumeur mésoenchymateuse rare, d'évolution lente et d'aspect clinique variable. Une évolution clinique rapide et/ou une présentation tumorale et bourgeonnante doivent faire suspecter une transformation en sarcome de plus haut grade de malignité.
- ➞ Le DFSP est caractérisé, dans la grande majorité des cas, par une signature cytogénétique particulière : translocation 17/22 aboutissant au gène de fusion *COL1A1-PDGFB* donnant lieu à l'activation du PDGFR et à une prolifération cellulaire. Il doit être recherché systématiquement ; il peut être perdu, notamment en cas de transformation sarcomateuse.
- ➞ Le risque d'évolutivité est local et/ou locorégional ; les métastases à distance sont exceptionnellement décrites et le plus souvent en lien avec une transformation en sarcome de haut grade.
- ➞ Le traitement de première intention est chirurgical sous réserve d'une analyse exhaustive des berges et dans le but d'obtenir une exérèse complète. Le développement de techniques comme la chirurgie micrographique de Mohs ou la technique verticale modifiée a permis de réduire considérablement les marges d'exérèse recommandées.
- ➞ Lorsque la chirurgie n'est pas réalisable (tumeur inextirpable ou récidivante, comorbidités, refus du patient...), des thérapies ciblées visant à bloquer l'activation permanente du PDGFR peuvent être proposées. Ainsi, l'imatinib a l'AMM dans la prise en charge du DFSP inopérable et/ou métastatique.

(Glivec). L'utilisation de cette molécule aboutit au blocage de la prolifération cellulaire et à l'apoptose des lignées transformées. Le Glivec est approuvé en Europe pour le traitement du DFSP métastatique ou localement avancé, avec des doses comprises entre 400 et 800 mg par jour pendant une période allant de 2 à 24 mois (médiane de 4 mois) [8]. L'imatinib a également été testé en néoadjuvant pour la réduction préopératoire de la tumeur [10].

Une deuxième molécule, le pazopanib, s'est récemment distinguée comme option thérapeutique valable dans le traitement des sarcomes des tissus mous métastatiques, avec une médiane de survie sans progression de 6 mois et une médiane de survie globale de 14,9 mois. Son intérêt dans le traitement du DFSP est en cours d'évaluation [11]. En post-

opératoire, une surveillance clinique rigoureuse doit être maintenue, la plupart des auteurs s'accordant à recommander un suivi clinique tous les 6 mois pendant les 5 premières années [8].

Le pronostic du DFS est bon, avec un taux de survie à 5 ans de 98 %. Cependant, en cas de métastase, le pronostic devient particulièrement sombre, avec un taux de survie à 5 ans de 20 %.

Bibliographie

1. CHUANG TY, SU WP, MULLER SA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. *J Am Acad Dermatol*, 1990;23(2 Pt 1):254-256.
2. CRISCIONE VD, WEINSTOCK MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:968-973.

3. KUZEL P, METELTSIA AI, DOVER DC *et al.* Epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in Alberta, Canada, from 1988 to 2007. *Dermatol Surg*, 2012;38:1461-1468.
4. ANDERSON KA, VIDIMOS AT. Two primary dermatofibrosarcoma protuberans associated with different pregnancies in a single patient. *Dermatol Surg*, 2012;38:1876-1878.
5. LEMM D, MÜGGE LO, MENTZEL T *et al.* Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009;135:653-665.
6. FLETCHER CDM, UNNI KK, MERTENS F. Tumours of soft tissue and bones. Pathology and genetics. World Health Organization. *IARC Press*, Lyon 2006.
7. WEYERS W, MENTZEL T, KASPER RC *et al.* Dermatofibrosarcoma protuberans: Fibrous, fibrohistiocytic and histiocytic tumors. Pathology and genetics skin tumors. World Health Organisation Classification of Tumors. *IARC Press*, 2006:259-261.
8. SAIAG P, GROB JJ, LEBBE C *et al.* Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:2604-2608.
9. LLOMBART B, MONTEAGUDO C, SANMARTÍN O *et al.* Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:564-575.
10. KEROB D, PORCHER R, VÉROLA O *et al.* Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res*, 2010;16:3288-3295.
11. KAWAI A, ARAKI N, HIRAGA H *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of pazopanib in patients with soft tissue sarcoma: results from the Japanese subgroup. *Jpn J Clin Oncol*, 2016;46:248-253.

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

Congrès

À l'initiative du Groupe de Cancérologie Cutanée et sous l'égide de la Société Française de Dermatologie, la **première Journée nationale d'information des patients atteints de mélanome et de leurs proches** se tiendra le **samedi 19 novembre 2016**. Il s'agit d'une journée préparée au niveau national par le Groupe de Cancérologie Cutanée, qui sera organisée à l'échelon régional, en simultané, dans 19 centres participant à l'opération.

Un diaporama sera présenté par les médecins référents de chaque centre dans un lieu qui sera déterminé par leurs soins. Les patients et leur famille seront invités à participer à cette demi-journée durant laquelle leur sera exposé un aperçu des données épidémiologiques, des moyens diagnostiques et des traitements du mélanome aujourd'hui. Des interviews de patients seront également diffusées, permettant échanges et débats avec les animateurs de la journée : médecins, mais aussi infirmières, psychologues ou assistante sociale selon les centres. Une collation sera prévue.

Participation gratuite. Pour connaître la liste des centres participants et les lieux de réunion, adressez-vous à votre service de dermatologie le plus proche.

N'hésitez pas à communiquer cette date aux patients désireux d'échanger ou d'en savoir plus sur l'actualité de cette maladie : nous espérons de nombreux participants pour les débats les plus riches possibles !

REVUES GÉNÉRALES Allergologie

Syndrome des flushs gustatifs ou syndrome du nerf auriculotemporal : syndrome de Lucie Frey

RÉSUMÉ : Le syndrome du nerf auriculotemporal, ou syndrome de Lucie Frey, encore appelé syndrome des flushs gustatifs, est un diagnostic différentiel classique de l'allergie alimentaire. Méconnu, ce syndrome est pourtant d'un diagnostic facile par l'interrogatoire et/ou l'inspection. Il apparaît chez le nourrisson vers 4 à 6 mois, au début de la diversification alimentaire, au moment de l'introduction des aliments solides. Il se caractérise par une hypersudation d'une partie du visage (région temporale et préauriculaire), survenant à la prise des repas, dès les premières bouchées, pour disparaître rapidement après la fin de celui-ci.

Aucun examen n'est nécessaire. L'évolution est favorable : diminution ou disparition complète des symptômes au bout de 1 à 2 ans. Dans 60 % des cas, on trouve des antécédents de traumatisme obstétrical (application de forceps, ventouses, spatules).

Ce syndrome est dû à l'atteinte du nerf auriculotemporal, branche sensitive du nerf trijumeau. C'est une neuropathie dégénérative due à la réinnervation aberrante du territoire du nerf auriculotemporal lésé. La formation préférentielle de fibres sympathiques explique une stimulation des glandes sudoripares et des vaisseaux sous-cutanés à la suite de l'ingestion d'aliments ou de boissons.



→ G. DUTAU

Allergologue – Pneumologue – Pédiatre,
TOULOUSE.

Le syndrome du nerf auriculotemporal, ou syndrome de Lucie Frey, est encore appelé syndrome des flushs gustatifs (SFG). C'est un diagnostic différentiel classique de l'allergie alimentaire, mais il est assez rare qu'on puisse le rencontrer. En effet, ce syndrome est largement méconnu de tous les médecins, y compris les pédiatres et les allergologues. C'est, selon les cas, un diagnostic d'inspection (si on voit le flush), d'interrogatoire (si on ne se contente pas d'une anamnèse superficielle), ou les deux à la fois.

En 2006, à l'occasion d'un cas pédiatrique [1], nous avons effectué une revue de la littérature [2]. Par la suite, d'autres cas ont été décrits chez l'enfant [3, 4]. L'importance de la série de 10 cas de Bourrier *et al.* [4] suggérait que le SFG

était peut-être plus souvent méconnu qu'on ne le pensait, si on ne le recherchait pas avec la constance qui convenait. À l'instigation des auteurs niçois, une belle revue de la littérature mondiale, sujet d'une thèse de médecine, a permis de colliger 106 cas de syndrome du nerf auriculotemporal chez l'enfant, entre 1945 et 2013 [5].

Historique

La description du syndrome auriculotemporal est généralement attribuée à Lucie Frey (1889-1943). Elle est considérée comme la première à avoir décrit le "syndrome des sueurs gustatives" chez un soldat polonais qui, blessé par un boulet, avait développé une infection parotidienne.

Toutefois, elle a attribué la première description de ce syndrome à Kakub Lpisztat et à Samuel Godflam, qui ont décrit en 1922 un cas de sueurs localisées survenant pendant les repas [6]. La première description, souvent attribuée aussi à Duphenix en 1757, correspondait probablement à une fistule parotidienne traumatique. Finalement, on peut avancer que la première description, datant de 1853, est due à Jules Baillarger (1809-1891), dans le cadre d'une parotidite bilatérale.

Une requête sur PubMed avec le terme *Frey syndrome* fait apparaître 1 182 références *in fine*: 4 et 18 par an (entre 1969 et 1998) et 30 et 58 par an (entre 1999 et 2015). Le terme de syndrome auriculotemporal est beaucoup moins utilisé (36 publications indexées dans PubMed).

Épidémiologie et physiopathologie

Le syndrome de Frey, bien connu des ORL ou des stomatologues, survient dans 5 % à plus de 50 % des cas après une chirurgie parotidienne. Les incertitudes de cette estimation pourraient refléter les différentes techniques chirurgicales utilisées [7]. Avec les pédiatres et les allergologues, les dermatologues connaissent moins bien le SFG.

Ce syndrome se développe aussi à la suite d'autres atteintes parotidiennes ou sous-maxillaires, chirurgicales ou traumatiques (fractures de la mâchoire ou de l'articulation temporo-maxillaire), inflammatoires et infectieuses (adénites, parotidites). Le temps de latence entre une parotidectomie et l'apparition des symptômes est en général de plusieurs mois, lié au temps nécessaire à la régénération du nerf lésé, mais il peut être beaucoup plus long : 5 ans, 10 ans ou plus.

Ce syndrome est dû à l'atteinte du nerf auriculotemporal, branche sensitive du nerf trijumeau. Il s'agit donc d'une neuropathie dégénérative due à la réin-

nervation aberrante du territoire du nerf auriculotemporal lésé dans diverses circonstances traumatiques ou infectieuses. La formation préférentielle de fibres sympathiques explique la stimulation des glandes sudoripares et des vaisseaux sous-cutanés, à la suite de l'ingestion d'aliments ou de boissons.

Signes et symptômes

Le syndrome de Frey (et ses formes apparentées) est différent chez l'adulte et l'enfant, plus fréquent chez les garçons (*sex ratio* M/F : 2) [4]. Il apparaît chez le nourrisson, vers 4 à 6 mois, au début de la diversification alimentaire au moment de l'introduction des aliments solides.

Il se caractérise par une hypersudation d'une partie du visage (région temporale et préauriculaire), survenant à la prise des repas, dès les premières bouchées, pour disparaître rapidement après la fin de celui-ci. Le SFG, majoritairement unila-



FIG. 1 : Flush limité à la région temporale et à la joue (courtoisie T. Bourrier).



FIG. 2 : Même patient. Le flush apparaît pendant le repas (soupe); il n'est pas douloureux (courtoisie T. Bourrier).

téral (SFGU), est souvent confondu avec une AA du fait de l'association temporelle entre alimentation et éruption. La conséquence est la prescription d'explorations allergologiques inutiles. Le diagnostic est basé sur l'interrogatoire qui doit rechercher les antécédents de traumatisme obstétrical (forceps, ventouses, etc.) pouvant léser le nerf auriculotemporal. Comme dans de nombreuses observations, les photographies prises à la naissance authentifient le traumatisme [1-3].

Dans la casuistique de Bourrier [3], l'âge moyen de début des symptômes était de 9 mois, ce qui, comme pour notre patient [1], correspondait à la diversification alimentaire (introduction des aliments solides) (**fig. 1 à 4**).



FIG. 3 : Flush gustatif unilatéral gauche. Ici, l'éruption est large (2-3 cm), et s'étend de la commissure labiale jusqu'à la région auriculotemporale et au conduit auditif externe, au moment des repas. Il régresse ensuite en quelques minutes. Absence de sueurs et de douleurs, aucun signe systémique (observation personnelle).



FIG. 4 : Le syndrome n'est pas douloureux. L'enfant a pris son repas, et rit. L'éruption s'estompe (courtoisie C. Copin).

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

Dans l'étude rétrospective de Blanc *et al.* [5] portant sur 27 enfants français, 19 (70 %) des nourrissons avaient eu une extraction instrumentale, 12 (63 %) par forceps et 7 (37 %) par spatules. Les symptômes débutaient à 5 mois au moment de la diversification alimentaire; l'atteinte était plus souvent unilatérale (74 %) que bilatérale (26 %). Les symptômes étaient un érythème (3 %), une chaleur localisée (21 %), parfois une hyperhidrose, un prurit, une hypersalivation [5].

Diagnostic

La survenue de symptômes au moment des repas ou l'absorption de boissons fait penser à une allergie alimentaire, affection fréquente chez les nourrissons et les jeunes enfants [9]. En dehors de l'ingestion d'aliments solides (sans autre précision), les auteurs signalent que les symptômes peuvent faire suite à l'ingestion d'aliments particuliers: tomates, fraises, oranges, banane, citron, pomme, noix, pain, bonbons, épices, chewing-gums, arômes acides (citron et fraise), etc. Le SFGU étant méconnu par les pédiatres, ces aliments sont considérés comme des allergènes potentiels, alors que ce sont des stimuli par leur goût acide et/ou la mastication qu'ils nécessitent.

Le plus souvent, ces patients subissent des explorations allergologiques tota-

POINTS FORTS

- ➞ Chez l'enfant, le syndrome de Lucie Frey est deux fois plus fréquent chez le garçon que chez la fille.
- ➞ Le flush est le plus souvent unilatéral, survenant rapidement dans le territoire du nerf auriculotemporal au moment des repas ou immédiatement après.
- ➞ Il y a ni douleur, ni trouble du comportement, ni symptômes associés, en particulier allergiques (prurit, urticaire, rhinite, gêne respiratoire, etc.).
- ➞ Les symptômes régressent rapidement.
- ➞ Les antécédents d'accouchement difficile (application de forceps, de ventouses, de spatules), dans 60 % des cas, lorsque l'anamnèse est connue.
- ➞ Le syndrome peut survenir après des traumatismes ou des infections de la région parotidienne.
- ➞ Les explorations allergologiques négatives dans les formes bilatérales.
- ➞ L'évolution favorable en quelques mois ou années (disparition ou nette atténuation des symptômes).

lement inutiles, *prick tests* (PT) et/ou dosages d'IgE sériques spécifiques (IgEs) contre un ou plusieurs aliments. Dans la série rétrospective niçoise, les PT étaient négatifs dans les 5 cas où ils avaient été demandés. En conséquence, le diagnostic est porté avec retard, plusieurs mois voire des années plus tard, au bout de 2 ans ou plus. Compte tenu de la possibilité de la régression partielle, parfois de la disparition des symptômes, le diagnostic peut être ignoré.

Les principaux critères du diagnostic sont résumés dans le **tableau I**. La thermographie peut aider le diagnostic dans le syndrome de Frey post-parotidectomie, mais il est inutile au cours du SFGU de l'enfant. Quelques auteurs proposent de réaliser un test de provocation basé sur la mastication d'un aliment quelconque ou d'un chewing-gum, ou sur la prise d'un bonbon acidulé. Le test à l'amidon iodé est utilisé par certains pour rechercher la sudation au cours du syndrome de Frey, ou l'écarter au cours du flush idiopathique.

Causes chez l'enfant

Chez l'enfant, le SFGU a longtemps été considéré comme idiopathique, exception faite de rares cas post-chirurgicaux.

Dans la série de 8 cas rapportés par Dizon [10], 6 patients sur 8, soit 75 %, avaient eu une application de forceps. Les 10 enfants décrits par Bourrier [3] atteints de SFGU avaient subi un traumatisme obstétrical (application de forceps

- Caractère unilatéral du flush, survenant rapidement sur la face entre la région temporale et la région péribuccale au moment des repas ou immédiatement après.
- Régression rapide des symptômes.
- Absence de douleur et de trouble du comportement.
- Absence de symptômes associés en particulier allergiques (prurit, urticaire, rhinite, gêne respiratoire, etc.).
- Antécédents d'accouchement difficile (application de forceps, de ventouses, de spatules), dans plus de 60 % des cas, lorsque l'anamnèse est connue.
- Autres antécédents traumatiques ou infectieux dans le territoire du nerf facial.
- Chez l'enfant, ce syndrome est deux fois plus fréquent chez le garçon.

TABEAU I : Critères diagnostiques de SFGU.



FIG. 5 : La photographie, prise à la naissance, authentifie le traumatisme obstétrical dans la région parotidienne (cortoisie T. Bourrier).

ou de spatules). Dans la littérature, nous avons également relevé une application de forceps dans 19 cas (58 %) sur 33 où cet antécédent avait été recherché.

Blanc [5] enregistre une application de forceps, de spatules ou de ventouses dans 56,4 % des cas de la littérature. Son étude montre la fréquence de la primiparité des mères, qui pourrait justifier l'application de forces de compression plus importantes au moment de l'extraction instrumentale, expliquant l'atteinte du nerf auriculotemporal. La communication des photographies des bébés peu après leur naissance est un élément fondamental du diagnostic, montrant clairement la trace des lésions dans la région parotidienne, sur le trajet du nerf auriculotemporal (**fig. 5 et 6**).

Dans le futur, il faudrait effectuer une étude multicentrique prospective pour mieux apprécier la fréquence du SFGU en comparant son incidence dans les grossesses normales (accouchement naturel par voie basse), dans les grossesses comportant une délivrance instrumentale (forceps, ventouse, spatules) et également les césariennes.



FIG. 6 : Autre cas montrant l'importance des photographies (stigmat d'une application de forceps sur le trajet du nerf auriculotemporal gauche), prises à la naissance pour le diagnostic (observation personnelle).

Formes cliniques et formes frontières

S'il est logique de garder la dénomination de syndrome de Frey pour les formes de l'adulte dans les suites d'affections ou d'interventions parotidiennes, il est possible de conserver le terme de SFGU pour les formes de l'enfant qui font généralement suite à un traumatisme obstétrical, le plus souvent unilatéral. Un traumatisme obstétrical portant sur les deux régions mastoïdiennes expose à un SFGU bilatéral (moins de 15 % des cas). Quelques SFGU idiopathiques ont été décrits, se traduisant par des symptômes évoquant une otite externe récidivante.

Le syndrome des larmes de crocodiles décrit par Bogorad n'est pas réellement un diagnostic différentiel du syndrome de Frey, mais est une neuropathie végétative déclenchée par l'alimentation. Il correspond à un larmolement paroxysmique unilatéral au moment des repas, le plus souvent à la suite d'une lésion du ganglion géniculé. De Benedittis [11] a décrit 2 cas se présentant comme des tics douloureux. Il existe aussi des flushs d'autres origines : flushs émotionnels, paranéoplasiques.

Évolution

Le syndrome des flushs gustatifs est bénin. Il ne nécessite aucun traitement. La guérison à 2 ans est plus souvent partielle (18 cas) que complète (4 cas) ; mais une durée du suivi plus longue pourrait modifier cette répartition [5]. Pour mémoire, chez l'adulte, il existe quelques tentatives d'injection de toxine botulinique, mais les résultats semblent aléatoires [12, 13]. Il en est de même pour les applications topiques d'anticholinergiques et d'antiperspirants [14].

Conclusion

Le diagnostic du syndrome des flushs gustatifs est assuré par l'interrogatoire et l'examen clinique. Les examens complémentaires sont inutiles. Aucun traitement n'est nécessaire. L'évolution est régressive. Il faut rassurer les parents. Les études récentes, en particulier la thèse de Sybille Blanc, ont eu pour conséquence la mise en place d'un recensement national du syndrome des flushs gustatifs qui permettra, entre autres, d'en préciser l'incidence. Il serait également intéressant de connaître la fréquence de ce syndrome en fonction de l'utilisation ou non de manœuvres d'extraction instrumentales.

Bibliographie

1. DUTAU G, GOLDBERG M. Le syndrome de Lucie Frey et ses variantes (syndrome des flushs gustatifs unilatéraux). Revue à propos d'une observation pédiatrique. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:721-725.
2. DUTAU G. Le syndrome des flushs gustatifs. Revue critique à propos d'une observation pédiatrique. *La Lettre de l'ORL*, 2014; 337:11-14.
3. BOURRIER TH, DESCOS B, MASCHI C. Un cas pédiatrique de syndrome de Lucie Frey. *Rev Fr Pédiatre*, 2009;49:3004 (Abstract 18).
4. PATY E, DE BLIC J. Une observation de syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Fr Allergol*, 2009;49:301 (Abstract 4).
5. BLANC S. Le syndrome de Lucie Frey en pédiatrie : diagnostic différentiel de

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

- l'allergie alimentaire. Thèse Médecine, Université de Nice, 2014, 1 volume (152 pages).
6. MALATSKEY S, RABINOVICH I, FRADIS M *et al.* Frey syndrome—delayed clinical onset: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002;94: 338-340.
 7. DULGUEROV P, QUINODOZ D, COSENDI G *et al.* Prevention of Frey syndrome during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999;125:833-839.
 8. BLANC S, BOURRIER T, PHAM-THI N *et al.* Le syndrome de Lucie Frey : une entité spécifique en pédiatrie. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:213-214 (Ali-5).
 9. CHIANG YZ, AL-NAIMI F, YELL J. Transient erythematous rash on the cheek mimicking food allergy. *Clin Exp Dermatol*, 2012;37:89-90.
 10. DIZON MV, FISCHER G, JOPP-McKAY A *et al.* Localized facial flushing in infancy. Auriculotemporal nerve (Frey) syndrome. *Arch Dermatol*, 1997;133:1143-1145.
 11. DE BENEDITTIS G. Auriculotemporal syndrome (Frey's syndrome) presenting as tic douloureux. Report of two cases. *J Neurosurg*, 1990;72:955-958.
 12. ECKARDT A, KUETTNER C. Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. *Head Neck*, 2003;25:624-628.
 13. STEFFEN A, ROTTER N, KÖNIG IR *et al.* Botulinum toxin for Frey's syndrome: a closer look at different treatment responses. *J Laryngol Otol*, 2012;126:185-189.
 14. LI C, WU F, ZHANG QI *et al.* Interventions for the treatment of Frey's syndrome. Editorial Group: Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group. The Cochrane Library, doi:10.1002/14651858.CD009959.pub2

Remerciements à Thierry Bourrier, à Christian Copin et aux parents des enfants qui ont permis l'utilisation des photographies pour faciliter le diagnostic de ce syndrome méconnu.

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

FotoFinder medicam 1000

Avec sa technologie "CrystalView", la nouvelle medicam 1000 de FotoFinder permet de prendre les photos les plus nettes possibles en vidéodermoscopie. Une puce de plus grande capacité garantit davantage de détails dans chaque pixel et une excellente netteté en définition "Full HD".

Son zoom optique très puissant fournit, en direct, un grossissement plus élevé. Ainsi, il est possible de voir sur l'écran tous les détails en temps réel !

La medicam 1000 établit également des standards en ergonomie grâce à sa poignée confortable, à son câble ultraléger et à sa manipulation intuitive depuis son panneau arrière. Toutes les fonctions de prise de vue peuvent ainsi être contrôlées facilement depuis la caméra que l'on peut brancher sur toutes les prises USB courantes.

J.N.

D'après un communiqué de presse de FotoFinder.

REVUES GÉNÉRALES

Psychosomatique

Rôle du dermatologue dans la prise en charge d'une patiente souffrant d'un délire parasitaire

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'une femme atteinte d'un délire parasitaire. Les dermatologues sont en première ligne face à ces patients qui présentent une pathologie psychiatrique. Notre propos est de les aider dans cette approche si particulière d'un patient atteint d'un trouble délirant de type somatique.

Il s'agit d'un délire monothématique d'infestation par des parasites, survenant le plus souvent chez une femme âgée, isolée, après une rupture dans l'existence. L'adhésion au délire est forte et a des répercussions sur la vie quotidienne. La principale difficulté du traitement est d'amener le patient, qui n'a pas conscience du caractère morbide de sa plainte, à prendre un traitement antipsychotique. Cela nécessite une relation de confiance fondée sur l'écoute empathique de sa plainte et de sa souffrance.



→ M. SCHOLLHAMMER¹,
M. CHASTAING²

¹ Cabinet de Dermatologie, BREST.
Service de Dermatologie, CHRU,
Hôpital Morvan, BREST.

² Unité de psychiatrie de liaison,
Service hospitalo-universitaire de
psychiatrie adulte et de psychologie
médicale, CHRU, Hôpital de la Cavale
Blanche, BREST.

L'approche des patients souffrant d'un délire parasitaire paraît difficile aux dermatologues. Ceux-ci ne sont pas habitués à prendre en charge ces patients qui présentent une pathologie psychiatrique et qui, pourtant, consultent en dermatologie et non pas en psychiatrie. Nous pensons néanmoins que ce n'est pas un challenge impossible à relever et le cas de madame D. va permettre de lever les appréhensions qu'une telle pathologie peut susciter, tout en illustrant la démarche thérapeutique.

Madame D. consulte son médecin traitant parce que, depuis 1 an, elle perçoit l'existence de "*bêtes noires dans la tête*". Elle lui en a d'ailleurs apporté dans une petite boîte. Elle les voit tomber sur ses vêtements, sur le sol et les meubles. Elle constate aussi leur présence sur les murs, dans les voilages. Elle n'en a parlé à personne, se replie sur elle-même, ne sort plus. Elle vit cette situation avec un sentiment très douloureux de honte : "*C'est tabou... les poux...*". Le géné-

raliste l'adresse alors en dermatologie, mais les divers dermatologues consultés ne parviendront pas à la soulager. Certains s'efforcent de la rassurer, de la persuader de l'absence de bêtes; ils lui prescrivent des recherches parasitaires en laboratoire qui ne retrouvent que des débris de tissus et des poussières. D'autres veulent l'adresser à des psychiatres, lui signifiant que "*c'est dans la tête*" ou que "*c'est dans (son) imagination*". D'autres encore lui prescrivent des émollients qu'elle n'applique cependant pas "*de peur de les nourrir*". La patiente est découragée et ressent une profonde souffrance. Elle renonce à consulter et se replie davantage sur elle par crainte de contaminer son entourage.

Plusieurs mois plus tard, à la faveur d'un geste chirurgical (exérèse d'une tumeur cutanée de la joue), madame D. évoque avec une dermatologue les symptômes pour lesquels elle avait consulté il y a quelques mois. Celle-ci l'écoute attentivement tout en restant concentrée sur son geste technique, et la patiente peut alors

REVUES GÉNÉRALES

Psychosomatique

extérioriser ses perceptions et sa souffrance psychique (*"Je me suis livrée"*, dira-t-elle plus tard). Cette dermatologue lui signifie qu'elle connaît cette pathologie et aussi un collègue compétent dans ce domaine avec lequel elle lui prend un rendez-vous. Ce dernier, sensibilisé à la psychodermatologie, énonce alors le diagnostic de syndrome d'Ekbom. La patiente, qui dit avoir été *"débloquée"* par la précédente consultation de dermatologie et est moins envahie par ses préoccupations, adhère au diagnostic. Elle signale alors très rapidement des soucis concernant son fils : *"J'ai cela dans la tête depuis 3 ans."* Le praticien s'intéresse à son histoire de vie.

Madame D., âgée de 79 ans, vit seule dans le Finistère Sud. Il y a 17 ans, elle et son mari ont déménagé d'Ile-de-France en Bretagne, d'où était originaire celui-ci. Madame D. a alors arrêté son activité professionnelle dans la restauration. Le couple a eu deux enfants. Leur fille, mère de trois enfants et enseignante, vit en Ile-de-France. Leur fils, après un divorce, a accompagné ses parents en Bretagne et vécu chez eux avec sa propre fille, laquelle est restée vivre avec ses grands-parents lorsque son père a noué une nouvelle relation affective. Cinq ans après le retour en Bretagne, monsieur D. est décédé d'une rupture d'anévrisme. Puis, la petite-fille, âgée de 17 ans, a quitté le domicile de sa grand-mère pour vivre en couple.

En fin de consultation, le praticien, sans valider l'existence des *"bêtes"* que la patiente perçoit, reconnaît qu'il est nécessaire de la soulager et pour cela lui propose un traitement destiné à atténuer ses perceptions cutanées. Il prescrit 1 mg de rispéridone par jour associé à un topique émollient, traitement que la patiente, mise en confiance par son écoute empathique, accepte volontiers. Un mois plus tard, lors d'une seconde consultation, Madame D. se dit très soulagée. Les sentiments de honte se sont atténués : elle ose sortir. Elle a pu évoquer avec sa fille ses préoccupa-

tions concernant les *"bêtes"*. Elle critique désormais cet épisode : *"Je n'étais plus moi-même... en fait, il ne s'était rien passé."* Elle évoque également le contexte de survenue, 3 ans auparavant, de ses préoccupations. Dans les mois qui ont précédé, elle a, en effet, connu une succession de deuils. Son unique sœur, dont elle était très proche même si elle vivait en Ile-de-France, est décédée : elle se retrouve donc la seule survivante de la fratrie puisque ses trois frères étaient décédés antérieurement.

Par la suite, elle a perdu trois amies et anciennes collègues de travail qu'elle continuait à voir régulièrement. Enfin, la même année, elle a été blessée par une situation familiale très douloureuse qu'elle relate avec émotion : *"Mon fils est tombé de haut."* Celui-ci s'était, en effet, remarié et avait eu des jumeaux. Or, le couple a présenté des troubles des conduites (addiction à l'alcool, désinsertion sociale progressive) et perdu, il y a 3 ans, la garde de leurs enfants, âgés alors de 8 ans, qui ont été placés en famille d'accueil. Ce placement a été vécu très douloureusement par madame D. et a constitué pour elle un véritable *"deshonneur"*. Elle a tu ce placement à son entourage, n'en parlant qu'avec sa fille : *"C'est tabou..."*. Elle aurait souhaité pouvoir l'éviter en accueillant ses petits-enfants chez elle, mais elle était trop âgée. Elle peut cependant les recevoir une fois par mois et en est heureuse.

Madame D. est très compliant au traitement par rispéridone, qu'elle supporte bien en dehors d'une prise de poids justifiant la diminution de moitié de la dose. Elle ne pense plus *"aux petites bêtes"*. Elle appréhende cependant une récurrence et demande à revenir régulièrement en consultation.

Commentaires

Le diagnostic est assez facile devant cette thématique d'infestation par des *"bêtes"*.

Madame D. a la conviction d'être infestée par des parasites. Il ne s'agit pas d'une parasitophobie (peur phobique des parasites), terme inadapté qui a longtemps été utilisé pour qualifier cette symptomatologie [1-3], mais d'un véritable délire : parasitose délirante ou syndrome d'Ekbom, du nom du psychiatre suédois qui l'a bien individualisée en 1938. Dans tout délire, la réalité est perçue de manière erronée ; il existe une conviction fautive plus ou moins absolue et des erreurs de jugement non accessibles aux explications rationnelles, à la démonstration, à la persuasion. Il s'agit, dans le syndrome d'Ekbom, d'un délire monothématique (infestation).

Ce délire survient fréquemment, comme c'est le cas pour madame D., chez une femme âgée, isolée sur le plan socio-affectif, sans antécédents psychiatriques. Dans certains cas, on constate l'existence d'une personnalité prémorbide sensitive avec une timidité, un manque de confiance en soi, une susceptibilité. Ces patientes sont souvent peu à l'aise dans la relation à l'autre et peuvent vivre les relations de manière persécutive. Il s'agit aussi parfois de femmes soigneuses, actives, redoutant la saleté, la poussière. On retrouve fréquemment une tendance dépressive, une propension à l'auto-dévalorisation. Le début est en général brutal et souvent précédé d'un événement susceptible d'avoir engendré un vécu dépressif ou anxieux (décès, déménagement, cessation d'activité, contact avec un objet ou un animal infesté, problème de santé, véritable parasitose...) [4, 5].

Dans le cas présent, madame D. n'a pas d'antécédent psychiatrique. Elle vit seule et plutôt isolée depuis son déménagement, qui a impliqué la cessation d'une activité professionnelle bien investie, un changement de lieu de vie, une rupture de liens avec ses amis et ses collègues de travail et, enfin, l'éloignement de ses enfants. Dans ce contexte de vulnérabilité, aggravée par la mort de son mari, puis de plusieurs proches, le

placement de ses petits-enfants a favorisé la décompensation psychiatrique.

Le syndrome d'Ekbom est un délire organisé avec une conviction délirante monothématique et inébranlable d'être infesté par des bêtes, des parasites décrits de manière très précise (taille, forme, couleur, détails sur leur cycle évolutif, leurs habitudes quotidiennes...). Le patient apporte des "preuves" : petite boîte ne contenant en fait que des squames, des miettes, des morceaux de laine, des insectes banals, des poussières... mais qu'il convient d'examiner. C'est le *matchbox sign* [6-8]. Le mécanisme du délire est essentiellement hallucinatoire : hallucinations cénesthésiques (sensations de piquûre, de mouvement, de grouillement...), visuelles, mais parfois il existe des interprétations à partir d'un prurit, fréquent sur les terrains de xérose sénile.

L'adhésion au délire est en général totale et les réactions sont souvent importantes. Les consultations médicales se répètent, mais aussi les tentatives d'élimination des parasites : demandes d'intervention des services d'hygiène, gestes auto-agressifs, sacrifice de la literie, sacrifice d'animaux domestiques. Le délire reste en secteur en ce sens qu'il persiste pendant assez longtemps une bonne adaptation, mais celle-ci peut s'altérer dans le temps, avec un risque d'isolement par crainte d'être contagieux. On retrouve un vécu d'angoisse, des insomnies, des troubles dépressifs. Des perturbations sensorielles sont souvent associées : déficits visuels, auditifs, à l'origine d'un isolement sensoriel pénible. L'une des particularités de ce syndrome est sa "contagiosité" véhiculée souvent par le prurit : la conviction du patient s'étend aux proches, qui confirment les troubles et se mettent à exprimer les mêmes plaintes. Parfois, l'activité délirante est véritablement partagée par deux personnes (folie à deux), voire plusieurs. Généralement, le délire débute chez une personne qualifiée d'in-

ductrice, dominante, et se communique à une ou plusieurs autres personnes, placées dans une position de dépendance, voire de soumission [8, 4, 5].

Si les facteurs psychologiques contribuent très largement à la pathogénie du délire, de nombreux auteurs s'accordent sur une causalité multiple. Le syndrome d'Ekbom peut s'appuyer sur des sensations prurigineuses d'origine physiologique (prurit attribué au vieillissement) favorisées par diverses perturbations sensorielles (carence des échanges tactiles, hypoacousie, diminution de l'acuité visuelle). Classiquement, il n'existe pas de véritable pathologie associée. Sont facilement éliminés la prise de médicaments (corticoïdes, médicaments anticholinergiques comme les tricycliques, l'atropine, les antiparkinsoniens...), une carence en vitamine B, une hypertension artérielle, un diabète, une insuffisance rénale ou hépatique ainsi qu'une pathologie dermatologique [6].

D'autres pathologies psychiatriques seront écartées : une névrose phobique (peur des parasites, mais alors les crises d'angoisse sont liées à la crainte de la présence réelle de l'insecte), une névrose obsessionnelle (devant l'importance des soins corporels et des activités de nettoyage, mais les patients ont cependant conscience du caractère excessif de leur préoccupation), une psychose toxique (amphétamines...), d'autres délires, un état démentiel.

L'évolution est généralement chronique, avec une adaptation sociale relative. Il existe de rares rémissions transitoires, mais parfois aussi des suicides. Ce trouble d'évolution chronique est répertorié dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5®) comme un trouble délirant de type somatique (297.1) [9]. Dans les classifications des diagnostics dermato-psychiatriques, il fait partie des troubles psychiatriques à l'origine de perceptions anormales de l'état cutané [10].

La prise en charge d'une pathologie délirante par les dermatologues n'est pas habituelle et pourtant ce sont eux que les patients consultent dans le délire parasitaire. Ils s'aperçoivent que leurs repères sont inadaptés et leurs modes de réponse habituels inefficaces [11]. La normalité des bilans, les explications rationnelles, les efforts répétés pour essayer de convaincre le patient de l'absence de parasitose et la réassurance répétée sur l'absence de pathologie organique ou contagieuse n'ébranlent pas sa conviction.

Chez madame D., après les échecs de plusieurs consultations avec le médecin traitant et plusieurs dermatologues, qu'est-ce qui a favorisé un tournant dans la prise en charge et permis un début d'alliance ? Lors de la consultation pour l'exérèse de la tumeur cutanée de la joue, madame D. a pu s'autoriser plus facilement à exprimer une plainte dont elle a honte : "*Je me suis livrée*." Cette verbalisation était probablement favorisée car ce n'était pas le seul motif de la consultation, et il existait un symptôme objectif reconnu et traité. La situation de soins sur le corps a permis une certaine régression, favorisant la verbalisation de plaintes et d'affects pénibles et honteux, ainsi qu'une écoute différente du dermatologue. Les soins de la dermatologue, focalisés sur un autre symptôme, ont permis l'absence de face-à-face et une attention décentrée de la préoccupation délirante. La praticienne a alors pris en considération la plainte délirante sans la disqualifier, sans la banaliser, mais sans la conforter non plus. Elle n'a pas cherché à réassurer de manière systématique la patiente, mais elle a reconnu la pathologie, et a proposé une prise en charge adaptée et personnalisée. Elle a transmis qu'elle connaissait la pathologie et un collègue compétent dans ce domaine.

Lors de la consultation avec cet autre praticien, la plainte a aussi été accueillie de manière attentive, en respectant la lecture faite par la patiente des évé-

REVUES GÉNÉRALES

Psychosomatique

POINTS FORTS

- ➞ Écouter la plainte, ne pas la nier, la prendre au sérieux.
- ➞ Ne pas adhérer, ne pas acquiescer, ne pas alimenter le délire.
- ➞ Ne pas chercher à convaincre, à démontrer rationnellement que le jugement du patient est erroné.
- ➞ Ne pas vouloir absolument, ni rapidement adresser le patient au psychiatre.
- ➞ Être attentif au contexte (histoire du patient, événements de vie), au retentissement sur le comportement et la qualité de vie (isolement, conflits avec l'entourage...).
- ➞ Rester modeste : ne pas vouloir à tout prix faire disparaître le délire ; souvent, simplement maintenir un lien avec le patient.

nements relatés sans vouloir les interpréter. Même si la patiente a utilisé les mêmes mots (“*c’est tabou*”) pour qualifier son symptôme dermatologique et le placement de ses petits-enfants, le rapprochement entre la souffrance psychique liée au placement et l’apparition du délire n’a pas été énoncé. Le diagnostic a été formulé et un traitement antipsychotique institué. Sa tolérance a été surveillée lors de consultations régulières permettant également un accompagnement par le dermatologue qui sera poursuivi même après l’amélioration des symptômes [12].

Le traitement du syndrome d'Ekbom est délicat. La principale difficulté est d’amener le patient – qui n’a pas conscience du caractère morbide de sa plainte et refuse souvent de consulter un psychiatre – à prendre un traitement psychotrope. L’établissement d’une relation de confiance est primordial. Le médecin doit être à l’écoute des plaintes et des souffrances exprimées, et trouver une position intermédiaire, en équilibre

entre deux attitudes : ne pas mentir et ne pas s’opposer au patient de manière frontale. Le traitement psychotrope sera mieux suivi s’il est prescrit par un dermatologue attentif à soutenir psychologiquement le patient, à l’aider à prendre mieux soin de sa peau en ne négligeant pas le traitement dermatologique local (pour les lésions de grattage, de surinfection), y compris dans sa dimension cosmétologique.

Les antipsychotiques sont la base du traitement et ont considérablement amélioré le pronostic du syndrome d'Ekbom. Le plus classiquement efficace est le pimozide, à raison de 1 à 4 mg/j. Ce neuroleptique a l’inconvénient d’engendrer des effets secondaires d’autant plus gênants que le patient est âgé (dyskinésies, hypotension, constipation, sécheresse buccale), et qui vont accentuer l’inobservance chez ces patients déjà réticents au traitement psychotrope. On lui préfère donc les antipsychotiques de la nouvelle génération comme la rispéridone, 1 à 4 mg/j, ou l’olanzapine, 5 à 10 mg/j,

dont la meilleure tolérance favorise la compliance du patient. Les antidépresseurs sont également associés quand la dimension dépressive est repérable.

Bibliographie

1. FREUDENMANN RW, LEPPING P. Delusional Infestation. *Clin Microbiol Rev*, 2009;22:690-732.
2. CHASTAING M. Le syndrome d'Ekbom. *Réalités Thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie*, 2013;228:58-59.
3. MOROGE S, PAUL F, MILAN C *et al.* Statut nosologique du syndrome d'Ekbom : à propos d'un cas. *Ann Med Psychol*, 2013;171:405-409.
4. SAWANT NS, VISPUTE CD. Delusional parasitosis with folie à deux: A case series. *Ind Psychiatry J*, 2015;24:97-98.
5. BOURGEOIS ML. Les délires d'infestation cutanée parasitaire. Syndrome d'Ekbom. *Ann Med Psychol*, 2011;169:143-148.
6. BENATTAR B, LE ROUX A, VAN AMERONGEN P *et al.* À propos du syndrome d'Ekbom. *Ann Med Psychol*, 2004;162:755-761.
7. JOLY C, SAVOYE N, FRANCOIS T *et al.* Le syndrome d'Ekbom ou délire d'infestation cutanée. *Nervure*, 1995;8(n°SP):20-22.
8. CONSOLI SG, CHASTAING M, MISERY L. Psychiatrie et dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 2010;98-874-A-10.
9. American Psychiatric Association, Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5a : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (traduction française de la 5e édition). Elsevier Masson, 2015, 1114 pages.
10. MISERY L, CHASTAING M. Joint consultation by a psychiatrist and a dermatologist. *Dermatol Psychosom*, 2003;4:160-164.
11. JAGT YQ, SUTTERLAND AL, MEIJER JH *et al.* Delusional infestation, a therapeutic challenge. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2014;158:A7548.
12. WONG S, BEWLEY A. Patients with delusional infestation (delusional parasitosis) often require prolonged treatment as recurrence of symptoms after cessation of treatment is common: an observational study. *Br J Dermatol*, 2011;165:893-896.

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

REVUES GÉNÉRALES

Infectiologie

Fasciite nécrosante : comment la prendre en charge ?

RÉSUMÉ : Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes-fasciites nécrosantes (DHBN-FN) sont des infections cutanées rapidement progressives, rares et graves, avec une morbi-mortalité élevée. Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale. La principale difficulté réside dans l'établissement d'un diagnostic précoce pour permettre la prise en charge chirurgicale dont la précocité est un facteur pronostique majeur des DHBN-FN. Une parfaite connaissance des signes cliniques et une prise en charge multidisciplinaire, par une équipe spécialisée, pourraient permettre de diminuer la morbi-mortalité de la maladie.



→ C. HUA¹, E. SBIDIAN¹,
R. BOSC², J. NIDDAM²,
J.-W. DECOUSSER³,
O. CHOSIDOW¹
Au nom du Groupe fasciite
nécrosante Henri Mondor
(Romain Bosc, Françoise
Tomberli, Alain Rahmouni,
Christian Brun-Buisson, Raphaël
Lepeule, Nicolas de Prost)

¹ Service de dermatologie,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL

² Service de chirurgie plastique,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL

³ Département de microbiologie,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL

Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes-fasciites nécrosantes (DHBN-FN) sont des infections cutanées bactériennes nécrosantes du derme et de l'hypoderme rapidement progressives, pouvant atteindre le muscle. Leur incidence est rare, la morbi-mortalité associée est élevée. Ainsi, une revue de la littérature réalisée entre 1980 et 2008, incluant 67 études avec 3 302 patients, estime la mortalité moyenne hospitalière à 23,5 % (IC 95 % [22,1 ; 24,9]) [1]. La principale difficulté réside dans l'établissement d'un diagnostic précoce, avec une distinction rapide du caractère nécrosant ou non de la dermohypoderme bactérienne. Ainsi, d'après May, dans plus de 50 % des cas, le diagnostic de DHBN n'est pas réalisé à l'admission [1].

Définition

Il faut distinguer, d'une part, les dermohypodermes bactériennes non nécrosantes (DHB) assimilées à l'érysipèle et, d'autre part, les formes nécrosantes de dermohypodermes bactériennes : les dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) et les fasciites nécrosantes (FN) [2]. La DHBN est défi-

nie comme une infection bactérienne nécrotique du derme et de l'hypoderme sans atteinte de l'aponévrose superficielle, alors que la FN atteint également l'aponévrose superficielle (*fig. 1*) [2].

Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence annuelle des DHBN-FN est faible, estimée à 0,04/1 000 personnes par an d'après une étude réalisée aux États-Unis sur une période de 5 ans [3]. L'origine est, le plus souvent, une effraction du revêtement cutané ou muqueux (60 à 80 % des cas) qui peut être évidente ou méconnue du patient. Il peut s'agir d'un traumatisme cutané ouvert ou fermé. Ainsi, plusieurs études ont démontré qu'un traumatisme fermé précédait souvent les DHBN-FN streptococciques [4] (responsable d'une surexpression de la vimentine, récepteur du streptocoque A bêta-hémolytique).

Les facteurs de risque associés à la survenue des DHBN-FN publiés sont l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin et la présence de comorbidités non spécifiques (immunosuppression, diabète, artériopathie oblitérante des membres inférieurs,

REVUES GÉNÉRALES

Infectiologie

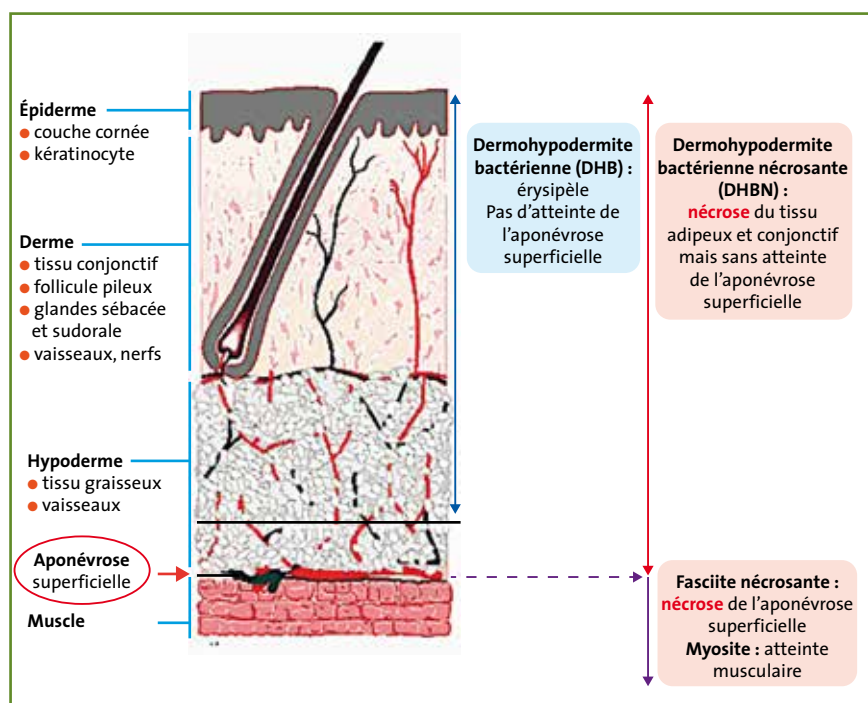


FIG. 1 : Classification anatomopathologique des dermohypodermes bactériennes nécrosantes. D'après [2].

hypertension artérielle, insuffisance rénale, respiratoire ou hépatique [5].

Microbiologie

La nature des micro-organismes responsables dépend de la localisation et de la porte d'entrée incriminée. Elle est à la base de la classification des dermohypodermes bactériennes nécrosantes [6] :

- type I (polymicrobiennes, 70-80 % des cas) ;
- type II (monomicrobiennes impliquant *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus*, 20-30 % des cas) ;
- types III (bactéries d'origine hydrique, essentiellement en Asie) et IV (fungiques, essentiellement en cas de traumatisme ou d'immunodépression).

Au-delà de la réalisation d'hémocultures, le temps chirurgical permet d'obtenir les prélèvements biologiques de qualité pour l'analyse microbiologique. Les performances des techniques dia-

gnostiques microbiologiques alternatives, comme la ponction sous-cutanée en préopératoire, restent à préciser [7].

Diagnostic

Des formes variables ont été décrites en fonction de la topographie, de la documentation bactériologique, du terrain et du mode d'installation (aiguë, subaiguë), mais la démarche diagnostique initiale est commune et a pour but de poser une indication chirurgicale en urgence. Le diagnostic clinique repose sur l'association d'une symptomatologie localisée avec des symptômes généraux. Les signes locaux évocateurs de DHBN-FN sont :

- un placard érythémateux à bords irréguliers ;
- une douleur intense disproportionnée par rapport aux signes locaux ;
- un œdème induré diffus, mal limité, dépassant les contours de l'érythème ;
- un érythème rouge sombre avec des zones de purpura ;

- un aspect livédoïde ;
- une hypoesthésie superficielle ;
- des lésions de nécrose profonde comme des taches cyaniques mal limitées en carte de géographie [8, 9].

Les signes de gravité, souvent plus tardifs, sont des lésions nécrotiques escarotiques, des bulles hémorragiques étendues et une crépitation à la palpation [8, 9]. Des signes de sepsis sévère – comme une hypotension, une polypnée, une oligoanurie, une confusion qui attestent d'une défaillance viscérale – peuvent alors s'y associer et constituent des signes de gravité [8]. Lorsque les signes locaux ne sont pas discriminants pour retenir le diagnostic de DHBN-FN, la présence d'un ou plusieurs signes généraux de sepsis constitue un argument majeur pour proposer une exploration chirurgicale. La problématique du clinicien repose sur le fait qu'il est parfois difficile, au stade précoce, de reconnaître une DHBN-FN en raison de l'absence de signes spécifiques [1, 10] (fig. 2).

Les formes aiguës cataclysmiques, avec d'emblée des signes de sepsis et des signes locaux de gravité, sont de diagnostic facile mais ne représentent qu'un tiers des patients ; les formes dont les signes cliniques sont frustes, de diagnostic plus difficile, surviennent souvent chez le sujet âgé et diabétique [11]. Ces formes subaiguës sont atypiques, avec des signes généraux discrets ou absents et des signes locaux au premier plan peu spécifiques (de type "grosse jambe rouge aiguë fébrile") qui rendent la distinction entre une DHBN-FN et une dermohypodermite bactérienne non nécrosante difficile [11].

L'imagerie par résonance magnétique, qui ne doit pas retarder la prise en charge chirurgicale, peut aider au diagnostic dans ces formes intermédiaires en montrant des hypersignaux des fascias superficiels et/ou profonds et/ou des muscles. Ces formes nécrosantes peuvent être présentes d'emblée ou apparaître au cours de l'évolution d'une DHB considérée



FIG. 2 : **A :** forme clinique typique de DHBN-FN avec signes locaux de gravité. **B :** forme clinique fruste de DHBN-FN avec pauvreté des signes cliniques.

comme “médicale” [11]. Il faut donc insister sur la nécessité d’une surveillance médico-chirurgicale rapprochée de toute DHB sous antibiothérapie. Une délimitation au dermomarqueur est indispensable pour évaluer de façon objective la progression des lésions. Leur extension rapide, malgré une antibiothérapie probabiliste adaptée à la topographie, est un critère supplémentaire évocateur de DHBN-FN.

Traitement

Les DHBN-FN sont des urgences médico-chirurgicales mettant en jeu le pronostic vital. La précocité du diagnostic et de la prise en charge chirurgicale sont des facteurs pronostiques majeurs [5, 12]. La

prise en charge initiale par une équipe spécialisée, multidisciplinaire, comporte trois objectifs prioritaires :

- le traitement de l’état septique et la mise en condition du malade ;
- la prescription d’une antibiothérapie probabiliste ;
- un débridement chirurgical précoce des tissus infectés et nécrosés.

Le traitement antibiotique n’est qu’une mesure adjuvante du traitement chirurgical, lequel est nécessaire [9]. Il ne retarde pas le traitement chirurgical : son but est d’empêcher l’extension locale et la dissémination hématogène de l’infection. Une antibiothérapie parentérale à large spectre probabiliste doit donc être débutée au moment du diagnostic et avant tout geste chirurgical.

Des conférences de consensus et avis d’experts ont permis de définir des recommandations d’antibiothérapie probabiliste selon le terrain, la topographie et le caractère nosocomial ou communautaire de l’infection [2, 9]. L’IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) a actualisé et publié en 2014 ses recommandations d’antibiothérapie pour les DHBN-FN [9]. Pour les suspicions de DHBN-FN polymicrobiennes, une antibiothérapie probabiliste dirigée contre les aérobie, dont le SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), et contre les anaérobies est recommandée [9]. L’augmentation de l’incidence des DHBN-FN communautaires à SARM en Amérique du Nord depuis une décennie explique les dernières recommandations américaines prônant la couverture systématique du SARM en première intention [9]. En France, nous ne sommes pas confrontés au problème de l’émergence du SARM. Au sein de notre structure, un groupe de travail multidisciplinaire a proposé une stratégie d’antibiothérapie probabiliste selon le terrain du patient, le caractère communautaire ou nosocomial, et la localisation (**tableau 1**). L’antibiothérapie est à adapter secondairement, en fonction de l’existence d’une antibiothérapie précédant le diagnostic, de l’état général du patient et du risque de sélection de germes multirésistants. Habituellement, la durée d’administration de l’antibiothérapie varie entre 10 et 14 jours après la dernière chirurgie de débridement.

L’exploration chirurgicale du site infecté permet de confirmer le diagnostic. L’atteinte spécifique des fascias est révélée par un changement de coloration et de texture : ils sont habituellement blancs, brillants et résistants. Un aspect grisâtre, terne et friable évoque d’emblée une fasciite nécrosante. D’autres signes d’atteinte nécrotique des tissus permettent de confirmer le diagnostic : l’absence de saignement musculaire ou dermique, la présence

REVUES GÉNÉRALES

Infectiologie

POINTS FORTS

- ➞ Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes-fasciites nécrosantes (DHBN-FN) sont des infections bactériennes nécrosantes du derme et de l'hypoderme pouvant atteindre le muscle avec une morbi-mortalité élevée.
- ➞ La principale difficulté réside dans l'établissement d'un diagnostic précoce, avec une distinction rapide du caractère nécrosant ou non de la dermohypoderme bactérienne.
- ➞ Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale, dont la prise en charge repose sur une antibiothérapie à large spectre probabiliste, un débridement chirurgical des tissus nécrosés et un traitement de l'état septique du patient.
- ➞ L'exploration chirurgicale permet la confirmation du diagnostic.
- ➞ La précocité du diagnostic et de la prise en charge chirurgicale est un facteur pronostique majeur.

de veines thrombosées dans le derme ou l'hypoderme, un écoulement liquidien malodorant brunâtre type "eau de vaisselle" et un *finger test* positif défini par l'absence de résistance à la dissection digitale de tissus adhérents comme la graisse au fascia.

Le geste chirurgical consiste à exciser largement tous les tissus nécrotiques (peau, aponévrose superficielle, muscles). Les aponévroses des loges

musculaires des membres sont ouvertes pour visualiser la viabilité périmusculaire. La perte de la contractilité des fibres musculaires à la stimulation mécanique ou électrique est un signe orientant vers une destruction tissulaire. Dans certains cas, le débridement des tissus nécrosés est tel que la réhabilitation fonctionnelle du membre est compromise (résection musculaire ou tendineuse étendue, atteinte ostéo-articulaire, atteinte vasculo-nerveuse). En

l'absence de récupération fonctionnelle prévisible et en cas d'atteinte sévère, l'amputation du membre est parfois nécessaire. En cas de résection tissulaire initiale incomplète, ou en l'absence de contrôle du sepsis, il est nécessaire de réaliser des explorations chirurgicales itératives dans les premières 24 heures. Ce "second regard" permet d'évaluer la dynamique de la progression de l'infection et de la nécrose tissulaire. Il n'est pas rare que plusieurs interventions de débridement soient nécessaires. Ainsi, dans une série, 64 % des patients nécessitaient une reprise chirurgicale [13].

L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est discutée dans les formes de DHBN-FN à streptocoque du groupe A. Le rationnel de leur utilisation repose sur une activité neutralisante des anticorps contre les exotoxines streptococciques et staphylococciques circulantes, et donc une diminution de la nécrose tissulaire induite. Même si des observations mentionnent l'efficacité de ce traitement, aucun essai randomisé ne justifie leur utilisation dans les DHBN-FN [14].

Enfin, à ce jour, aucun essai randomisé n'a été réalisé pour attester l'efficacité d'un traitement adjuvant par oxygénothérapie hyperbare (OHB) en complément du traitement par antibiothérapie et chirurgie pour les DHBN-FN [15].

	Localisation	Antibiothérapie de 1 ^{re} intention	En cas d'allergie sévère aux β -lactamines
Communautaires	Membres inférieurs	Pipéracilline-tazobactam + clindamycine pendant 48 h en périopératoire $\pm$ aminoside*	Linézolide + aztréonam
	Abdomino-périnéales	Pipéracilline-tazobactam $\pm$ aminoside*	Vancomycine ou linézolide + aztréonam + métronidazole
Nosocomiales	Membres inférieurs	Vancomycine + pipéracilline-tazobactam + clindamycine ou linézolide + pipéracilline-tazobactam	Linézolide + aztréonam
	Abdomino-périnéales	Vancomycine + pipéracilline-tazobactam $\pm$ aminoside*	Vancomycine ou linézolide + aztréonam + métronidazole

TABEAU 1 : Recommandations d'antibiothérapie pour les DHBN/FN. * Groupe de travail des DHBN/FN, Hôpital Henri Mondor.

Conclusion

Les DHBN-FN sont des infections sévères, rapidement progressives, associées à une mortalité élevée. Leur prise en charge doit être multidisciplinaire et la plus précoce possible.

Bibliographie

1. MAY AK. Skin and soft tissue infections. *Surg Clin North Am*, 2009;89:403-420.
2. [Management of erysipelas and necrotizing fasciitis (long text)]. *Ann Dermatol Venereol*, 2000;127:1118-1137.
3. ELLIS SIMONSEN SM, VAN ORMAN ER, HATCH BE *et al.* Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect*, 2006; 134:293-299.
4. BRYANT AE, BAYER CR, HUNTINGTON JD *et al.* Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*, 2006;193:1685-1692.
5. ELLIOTT DC, KUFERA JA, MYERS RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg*, 1996;224:672-683.
6. MORGAN MS. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect*, 2010;75:249-257.
7. SULTAN HY, BOYLE AA, SHEPPARD N. Necrotizing fasciitis. *BMJ*, 2012;345:e4274.
8. WANG YS, WONG CH, TAY YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol*, 2007; 46:1036-1041.
9. STEVENS DL, BISNO AL, CHAMBERS HF *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014;59:e10-e52.
10. GOH T, GOH LG, ANG CH *et al.* Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg*, 2014;101:e119-e125.
11. CHOSIDOW O. [Subacute forms of necrotizing fasciitis and necrotizing cellulitis: diagnosis criteria and surgical decision-making]. *Ann Dermatol Venereol*, 2001;128(3 Pt 2): 390-393.
12. WONG CH, CHANG HC, PASUPATHY S *et al.* Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*, 2003;85-A: 1454-1460.
13. BOSSHARDT TL, HENDERSON VJ, ORGAN CH. Necrotizing soft-tissue infections. *Arch Surg*, 1996;131:846-852; discussion 852-854.
14. DARENBERG J, IHENDYANE N, SJÖLIN J *et al.* Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*, 2003;37:333-340.
15. LEVETT D, BENNETT MH, MILLAR I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007937>. Accessed November 4, 2014.

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

OFFREZ À VOS PATIENTS
RAPIDITÉ ET MAÎTRISE
CONTRE L'ACNÉ.

— NOUVEAU —
CONDITIONNEMENT 45 G

adapté au traitement d'entretien
prolongé⁽¹⁾ et/ou des zones
étendues (dos/thorax)



16/01/60972530/PM/001 - EP140F

Epiduo, gel
adapalène / peroxyde de benzoyle

30 g toujours disponible

L'action **rapide et efficace** d'Epiduo dans
un système de pompe **pratique et innovant**

Place d'Epiduo Gel dans la stratégie thérapeutique*:

Dans les formes d'acné localisées EPIDUO gel doit être prescrit en deuxième intention après échec d'un premier traitement local. Dans les formes étendues, EPIDUO gel est recommandé en association aux antibiotiques par voie orale, au même titre que chacun des 2 produits utilisé seul. Le choix de ces stratégies sera fait en fonction des caractéristiques des lésions et du choix du prescripteur.



UNE TRIPLE ACTION

Anti-inflammatoire
Anti-bactérienne
Anti-rétentionnelle



UNE EFFICACITÉ RAPIDE

Les premiers signes d'amélioration
clinique apparaissent habituellement
après 1 à 4 semaines de traitement



UNE APPLICATION PAR JOUR

En fine couche du bout
des doigts sur une peau
nettoyée et séchée

Mentions légales disponibles sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) Recommandation de bonne pratique - Prise en charge de l'acné - Traitement par voie locale et générale - SFD 10 juin 2015.

* Avis de la commission de transparence de l'HAS du 18/01/2012.