

I Revues générales

Signes cutanés chez l'enfant : quand penser à une maladie auto-inflammatoire ?

RÉSUMÉ : Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont rares et se caractérisent historiquement par des accès inflammatoires responsables de fièvres récurrentes inexpliquées avec une atteinte d'organe et une inflammation biologique. Le spectre des MAI est en constant remaniement, et le concept initial réducteur des fièvres récurrentes héréditaires ne suffit plus avec l'apparition de chevauchement entre auto-inflammation, auto-immunité et déficit immunitaire.

Les signes cutanés ont une place primordiale pour aider au diagnostic d'une MAI car ils sont souvent présents mais néanmoins très variés. Nous décrivons donc les principales MAI en fonction de leur présentation dermatologique : éruption maculo-papuleuse, urticaire, dyskératose, vascularite, dermatose neutrophilique et panniculite.



N. LACHAUME
Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) se caractérisent cliniquement par des accès inflammatoires responsables de fièvre récurrente inexpliquée, mais aussi continue voire absente, associée à des atteintes d'organes (atteinte de la peau, des séreuses, du système nerveux central ou des yeux). Un syndrome inflammatoire biologique récurrent ou persistant est fréquent mais néanmoins non systématique. Les MAI sont rares et à début le plus souvent précoce [1-3].

Physiopathologiquement, elles sont dues à une dysrégulation de l'immunité innée, 1^{re} ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes, qui entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires en excès avec peu ou pas de stigmates d'auto-immunité. Cependant, la découverte de nouvelles MAI est croissante et en constant remaniement avec des chevauchements entre auto-inflammation, auto-immunité et déficit immunitaire. Les

MAI ne se réduisent donc plus seulement au concept initial des fièvres récurrentes héréditaires. L'amélioration des connaissances des voies de signalisation cellulaire permet une classification physiopathologique des MAI avec en particulier (*fig. 1*) [4] :

- **les inflammasomopathies** dont les mutations pathogènes impliquées dans la voie de signalisation de l'inflammasome, complexe protéique intracellulaire, conduisent à la synthèse en excès ou à une dysrégulation de l'interleukine 1 (IL1). L'IL1 entraîne le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des monocytes/macrophages ;
- **les interféronopathies** avec production de l'interféron de type 1 α et β , molécule immunomodulatrice permettant d'acquérir à partir de l'immunité innée une immunité adaptative et expliquant le lien entre auto-inflammation et auto-immunité [5] ;
- **l'activation de la voie NF κ B** qui conduit également à une production de cytokines pro-inflammatoires.

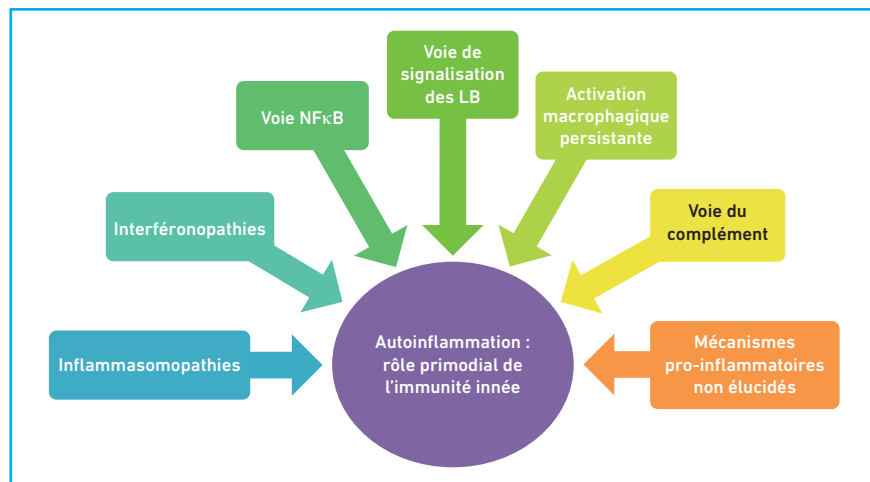


Fig. 1 : Classification physiopathologique des maladies auto-inflammatoires.

L'importance d'un diagnostic précoce est capitale devant l'amélioration des possibilités thérapeutiques directement liées à la connaissance des mécanismes physiopathologiques, pour limiter l'apparition de complications liées à l'inflammation chronique (amylose AA).

L'atteinte dermatologique est présente dans la quasi-totalité des MAI, c'est pourquoi il faudra savoir repérer devant une dermatose "banale" les signes devant

faire évoquer une MAI en s'appuyant sur l'anamnèse familiale et les autres signes cliniques, mais également connaître les dermatoses rares particulièrement évocatrices de MAI [6].

■ Éruption maculo-papuleuse

Les éruptions maculo-papuleuses sont des dermatoses fréquentes et aspécifiques. Elles sont retrouvées majoritairement

dans les inflammasomopathies : fièvre méditerranéenne familiale (FMF), déficit en mévalonate kinase (MKD), syndrome *Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic fever syndrome* (TRAPS) et les cryopyrinopathies (CAPS) (**tableau I**).

La FMF est la plus fréquente des fièvres héréditaires familiales. Une poussée typique se caractérise par une fièvre élevée et courte accompagnée de sértes (douleur abdominale, articulaire, thoracique, testiculaire). Les signes cutanés comportent principalement un pseudo-érysipèle (5-30 %) : plaque érythémateuse inflammatoire plus ou moins bien limitée localisée sur le pied ou à la face antérieure de la jambe (**fig. 2**). D'autres signes cutanés sont décrits (œdèmes, urticaires, érythèmes non pseudo-érysipéloïdes, purpura, érythèmes noueux, dermatoses neutrophiliques et aphoses). L'association entre FMF et vascularite est prouvée avec entre 2,7 à 7,2 % de purpura rhumatoïde et 0,8 à 1 % de périartérite noueuse [7].

Les éruptions maculo-papuleuses sont également présentes dans le syndrome de Blau ou sarcoïdose à début précoce

	FMF	MKD	TRAPS	CAPS	PFAPA
Ethnie	Bassin méditerranéen ; Sépharades	Caucasien	Caucasien	Non spécifique	Non spécifique
Âge de début	Enfance (> 4 ans)	Précoce (< 6 mois)	Variable	Néonatal	Enfance (< 5 ans)
Fièvre	< 3 jours	3-7 jours	7-21 jours	Inconstante	3-5 jours
Signes cutanés	Plaque érysipéloïde Œdème Purpura	Rash MP Urticair Œdème périorbitaire	Rash MP Urticair Érythème centrifuge en regard de myalgie Œdème périorbitaire	Urticair Rash MP	Rash MP
Aphose buccale	Oui (< 10 %)	Oui (50 %)	Oui (< 10 %)	Oui (< 10 %)	Oui (50 %)
Autres symptômes	Sértes (douleur abdominale, arthralgie, arthrite, myalgie)	Signes digestifs Signes articulaires Céphalées Adp	Douleur abdominale Signes articulaires Myalgies	Conjonctivite Céphalées Méningite aseptique HTIC Surdité	Pharyngite Adp
Génétique (gène)	AR MEFV	AR MVK	AD TNFRSF1A	AD NLRP3	Inconnu

Tableau I : Fièvre récurrente et éruption maculo-papuleuse. Adp : adénopathies ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; Rash MP : rash maculo-papuleux.

Revue générale



Fig. 2 : Pseudo-érysipèle et fièvre méditerranéenne familiale [6].

de transmission autosomique dominante (mutation du gène *NOD2/CARD15*). Cette maladie faisant intervenir la voie NFκB est rare et comprend une triade diagnostique : l'atteinte cutanée est souvent la première manifestation de la maladie (< 1 an), caractérisée par une éruption micropapuleuse érythémateuse, localisée sur les membres et le tronc évoluant vers des maculo-papules brunâtres. L'histologie cutanée retrouve des granulomes dermiques non caséux non nécrosants avec un infiltrat de cellules épithélioïdes et géantocellulaires ressemblant à celui de la sarcoïdose. L'atteinte articulaire (arthrites des grosses articulations, ténosynovites, campyloactylie) et l'atteinte ophtalmologique (uvéite granulomateuse) apparaissent secondairement (< 5 ans) [8].

Le syndrome PFAPA (*periodic fever adenitis pharyngitis and aphthosis*) est la fièvre récurrente la plus fréquente de l'enfant. Son étiologie est inconnue sans aucune cause génétique retrouvée bien qu'il existe des cas familiaux décrits. Les éruptions maculo-papuleuses ne font pas partie des critères diagnostiques du PFAPA et sont rarement présentes (< 15 %). Les critères diagnostiques sont aspécifiques :

- apparition de fièvres périodiques avant l'âge de 5 ans ;
- présence d'au moins un critère parmi la pharyngite, les adénopathies cervicales ou l'aphtose buccale ;

- intervalles sains entre les poussées ;
- sans retentissement sur la croissance staturo-pondérale ;
- élimination des diagnostics différentiels comme les infections ou la neutropénie cyclique.

L'évolution du PFAPA est favorable avec une disparition ou une diminution du nombre de poussées avec l'âge [9].

Urticaire

L'urticaire, motif fréquent de consultation dont les étiologies sont multiples, est une lésion papuleuse œdémateuse, de couleur rosée, migratrice, fugace et souvent prurigineuse. L'urticaire aiguë est majoritairement virale chez l'enfant ou secondaire à la prise d'un médicament ou d'aliment modifiant le seuil de dégranulation mastocytaire avec histamino-libération non spécifique. Les urticaires chroniques (> 6 semaines) ont de nombreuses causes : idiopathique ou secondaire à une infection, une parasitose, une pathologie immunitaire, endocrinienne ou une intolérance alimentaire ou médicamenteuse.

En période néonatale ou associée à des fièvres récurrentes, elle doit faire évoquer une MAI et en premier lieu une



Fig. 3 : Urticaire de début néonatal, diffuse, fixe et peu prurigineuse chez un nourrisson atteint d'un syndrome de Muckle-Wells (© Dr E. Bourrat).

cryopyrinopathie (CAPS). Les urticaires du CAPS sont souvent moins œdémateuses, peu migratrices ou fixes et non prurigineuses (**fig. 3**). L'histologie retrouve un infiltrat dermique dense de polynucléaires neutrophiles et peu d'œdèmes dermiques. Le spectre des cryopyrinopathies est un continuum entre différentes formes cliniques : l'urticaire familiale au froid (FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (MWS) et le syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire (CINCA) (**tableau II**). Le MWS et le CINCA ont un début néonatal avec un pronostic

FCAS	MWS	CINCA
Crises déclenchées par le froid	Évolution chronique	Évolution chronique
Fièvre	Fièvre inconstante	Fièvre inconstante
Urticaire	Urticaire	Urticaire
Conjonctivite	Conjonctivite, uvéite Céphalée, méningite aseptique, HTIC	Conjonctivite, uvéite Céphalée, méningite aseptique, HTIC, retard mental
Arthralgie, myalgie	Arthralgie, arthrite, myalgie	Arthralgie, arthrite, myalgie Arthropathie hypertrophique déformante
0	Surdité de perception	Surdité de perception Dysmorphie faciale

Tableau II : spectre clinique des cryopyrinopathies. FCAS : urticaire familiale au froid ; MWS : syndrome de Muckle-Wells ; CINCA : syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire ; HTIC : hypertension intracrânienne.

plus sévère (30 % amylose AA) alors que le FCAS débute dans l'enfance. Les cryopyrinopathies sont des inflammations somopathies avec efficacité thérapeutique des anti-IL1.

Les rashes urticariens dans les MAI sont également retrouvés dans la FMF, le MKD, le TRAPS, le FCAS2, le NRLC-4 *associated auto-inflammatory disease*, le PFAPA et la maladie de Still. Le diagnostic moléculaire est indispensable pour différencier les CAPS, le FCAS2 et le NRLC-4 *associated auto-inflammatory disease* car leurs présentations cliniques sont proches avec un début précoce, une fièvre, une urticaire au froid, des artho-myalgies et également une surdité pour le FCAS2 [6].

■ Dyskératose

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire avec prolifération kératinocytaire anormale qui débute dans l'enfance dans 30 à 50 % des cas. Toutes les formes de psoriasis peuvent être retrouvées chez l'enfant (en plaque, en goutte, inversé, unguéal, érythrodermique et pustuleux). Le psoriasis vulgaire est une plaque squameuse, épaisse, bien limitée qui touche les zones bastions. Un psoriasis pustuleux (pustulose aseptique au sein de lésions érythémato-squameuses) chez l'enfant, d'autant plus s'il est diffus, doit faire évoquer deux MAI : le DITRA (déficit du récepteur antagoniste de l'IL-36) et le DIRA (déficit du récepteur antagoniste de l'IL-1). D'autres formes de psoriasis familial sont également des MAI comme le CARD-14 *mediated psoriasis* (CAMPs).

Le DITRA (mutation du gène IL-36 RN, transmission autosomique récessive) débute à un âge variable avec au sein d'une même famille des phénotypes différents. Les poussées souvent fébriles, sans périodicité, comportent un psoriasis pustuleux généralisé, parfois érythrodermique. Des



Fig. 4 : Psoriasis pustuleux diffus chez un enfant de 9 ans atteint d'un DITRA en poussée (© Dr E. Bourrat).



Fig. 5 : Pustulose diffuse chez un nouveau-né atteint d'un DIRA [11].

atteintes palmo-plantaires peuvent être associées. En dehors des poussées, il peut exister des lésions de psoriasis vulgaire. La présence d'une langue géographique doit être recherchée. Un retard de croissance staturo-pondérale est souvent présent [10] (fig. 4).

Le DIRA (mutation du gène *IL1RN*, transmission autosomique récessive) est de début néonatal. Une pustulose ou un psoriasis pustuleux diffus s'accompagne d'ostéomyélite chronique multifocale et de périostite. La fièvre reste occasionnelle. L'altération de l'état général est marquée. En l'absence de traitement (anti-IL1), cette maladie est mortelle [11] (fig. 5).

■ Vascularite

Les interféronopathies monogéniques avec production excessive d'IFN de type 1, entraînant la présence d'une signature interféron, sont décrites dans le **tableau III** [5]. Ces maladies peuvent être associées à des manifestations

auto-immunes. L'atteinte cutanée est évocatrice avec des lésions de vascularite de début précoce et s'associe à d'autres atteintes d'organes comme le système nerveux central avec des calcifications intracrâniennes.

Les vascularites sont dues à un infiltrat et une nécrose des parois vasculaires. Cliniquement, les vascularites des petits et moyens vaisseaux se traduisent par du livedo, des engelures, des télangiectasies, du purpura, des nodules ou des ulcérations. Les vascularites des moyens vaisseaux entraînent des lésions infiltrées. Les particularités des engelures (fig. 6) devant faire évoquer une interféronopathie sont : leur début dans l'enfance, des localisations atypiques (oreilles, nez, tronc et membres), leur sévérité conduisant à des cicatrices atrophiques et des nécroses et leur association à d'autres signes de vascularite sus-cités.

Le déficit en adénoside déaminase 2 (DADA-2 ; transmission autosomique récessive avec mutation *CECR1*) n'est pas une interféronopathie mais se manifeste comme une péri-artérite noueuse (PAN) avec des poussées fébriles. En plus des lésions cutanées de PAN (nodules, livedo, purpura, ulcération, syndrome de Raynaud), les manifestations comportent entre autres des accidents vasculaires cérébraux précoces, une neuropathie périphérique, une hypertension artérielle et une hépatosplénomégalie [12].



Fig. 6 : Engelures avec cicatrices atrophiques dans le cadre d'une interféronopathie (© Dr E. Bourrat).

Revue générale

	AGS	SAVI	SPENCDI	PRAAS
Âge de début	Enfance	Précoce/Néonatal	Enfance/Adolescence	Néonatal/Précoce
Signes cutanés	Engelures Livedo Panniculite	Engelures Livedo Purpura Ulcérations et nécrose mutilante Pustulose	Engelures Signes cutanés en lien avec auto-immunité associée	Érythème annulaire violacé Engelures Purpura Œdème violacé palpébral et labial EN Panniculite DN
Signes extra-cutanés	Signes neurologiques : pauci-symptomatique, tétraplégie spastique à encéphalopathie sévère Auto-immunité	Pneumopathie interstitielle diffuse Auto-immunité	Dysplasie osseuse Enchondromes Auto-immunité	Lipodystrophie Arthropathie déformante Amyotrophie Auto-immunité
Transmission/Gène	AR > AD RNASEH2A/B/C TREX1 SAMHD1 IFIH1	AD TMEM173	AR ACP5	AR PSMB8

Tableau III : Interféronopathies monogéniques. AD : autosomique dominant ; AGS : syndrome d'Aicardi-Goutières ; AR : autosomique récessive ; DN : dermatose neutrophilique ; EN : érythème noueux ; PRAAS : syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome ; SAVI : STING associated vasculopathy with onset in infancy ; SPENCDI : spondyloenchondrodysplasie.

Dermatoses neutrophiliques et panniculites

Les dermatoses neutrophiliques (DN) sont un spectre de maladie cutanée avec un infiltrat abondant de PNN sans infection associée. Leur classification dépend de la localisation de l'infiltrat : épidermique, dermique ou dermo-hypodermique [13].

Les DN épidermiques comprennent les pustuloses aseptiques et sont retrouvées dans le DITRA, le DIRA,

l'ostéomyélite chronique multifocale récidivante (OCMR), qui est la forme pédiatrique du syndrome SAPHO (*Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis*), et le syndrome de Majeed. Le syndrome de Majeed est une inflammasomopathie (transmission autosomique récessive, mutation du gène *LPIN2*) de début précoce qui se traduit par des fièvres récurrentes, une OCMR, une anémie dysérythropoïétique congénitale et des dermatoses neutrophiliques (pustulose, syndrome de Sweet) (*fig. 7*).

Plusieurs dermatoses constituent le groupe des DN dermo-hypodermiques, avec le *pyoderma gangrenosum* (PG), l'hidradénite suppurée (HS) (*fig. 8*) et les panniculites neutrophiliques (*fig. 9*). Le PG se présente comme une pustule qui évolue vers une ulcération violacée, à bords surélevés et d'extension centrifuge. Le PG en association avec une acné



Fig. 7 : Papule inflammatoire infiltrée annulaire dans le cadre d'un syndrome de Sweet (© Dr E. Bourrat).



Fig. 8 : Hidradénite suppurée de localisation axillaire chez une adolescente atteinte d'un PASH (© Dr E. Bourrat).

POINTS FORTS

- Penser à une maladie auto-inflammatoire devant une dermatose, qu'elle soit non spécifique ou rare, quand elle s'associe à :
 - Une histoire familiale
 - Un début précoce des symptômes
 - Des accès inflammatoires récurrents et stéréotypés
 - Un syndrome inflammatoire biologique



Fig. 9 : Nodules infiltrés de coloration violacée correspondant à une panniculite à l'histologie (© Dr E. Bourrat).

sévère, manifestation cutanée à médiation neutrophilique, doit faire évoquer un spectre de maladies de transmission autosomique dominante par mutation du gène *PSTPIP1* : PAPA, PASH, PAPASH et PAC [14]. Ces maladies sont des inflammations masomopathies avec des associations de DN (**fig. 10**).

Les panniculites neutrophiliques de diagnostic histologique sont cliniquement des plaques ou des nodules infiltrés, érythémato-violacés ou ecchymotiques.

Une panniculite de début précoce doit faire évoquer une MAI et en particulier les PRAAS (syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome), qui sont des interféronopathies comprenant un spectre de maladie avec le même substratum génétique (mutation du gène *PMSB8*) [15] : le syndrome de CANDLE (*syndrome chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*), le NNS (syndrome de Nakajo-Nishimura), le JMP (*joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induce lipodystrophy*) et le JASL (*Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy*).

Les PRAAS débutent dans l'enfance par poussées fébriles associées à des lésions érythémato-violacées ou ecchymotiques infiltrées, souvent annulaires, évoluant vers une lipodystrophie, un œdème violacé péri-orbitaire et des lésions de vascularites. D'autres atteintes d'organes sont retrouvées : articulaire avec arthropathie déformante, hépatosplénomégalie, pneumopathie interstitielle, conjonctivite et épisclérite. Un retard de croissance staturo-pondéral est systématique.

Conclusion

Les signes dermatologiques sont retrouvés dans la plupart des MAI. Ces manifestations sont variées et se déclinent autour du PNN. Il faut savoir évoquer une MAI devant une dermatose banale (éruption maculo-papuleuse, urticaire) ou spécifique (engelures, psoriasis pustuleux, *pyoderma gangrenosum*, panniculites) en association avec une histoire familiale, un début précoce, une récurrence de poussées parfois stéréotypées avec une inflammation systémique. L'atteinte cutanée peut donc être une aide précieuse pour orienter secondairement les recherches génétiques pour une confirmation moléculaire. Néanmoins, les MAI sont rares, avec une classification physiopathologique qui n'est pas

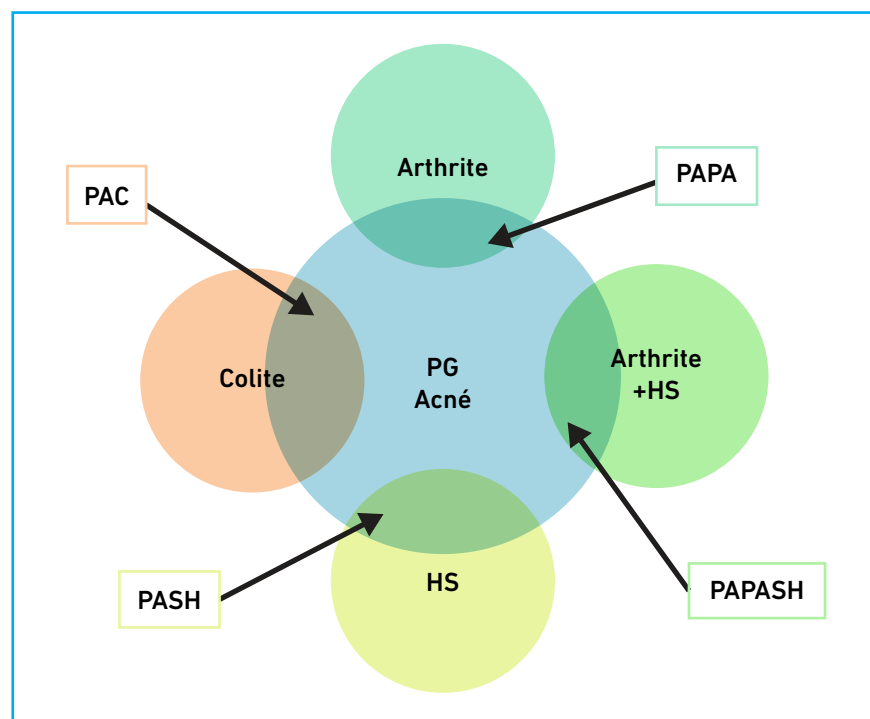


Fig. 10 : MAI associées à un *pyoderma gangrenosum* et une acné. HS : hidradénite suppurée; PAPA : *pyoderma gangrenosum*, acné, arthrite aseptique; PAPASH : *pyoderma gangrenosum*, acné, arthrite aseptique et hidradénite suppurée; PASH : *pyoderma gangrenosum*, acné et hidradénite suppurée; PAC : *pyoderma gangrenosum*, acné et colite ulcérée; PG : *pyoderma gangrenosum*.

Revue générale

superposable à la classification sémiologique, avec des recouvrements phénotypiques au sein de MAI différentes, ce qui impose de savoir y penser pour adresser l'enfant au centre de référence.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALMEIDA DE JESUS A, GOLDBACH-MANSKY R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol Orlando Fla*, 2013;147:155-174.
2. MASTERS SL, SIMON A, AKSENTJEVICH I *et al.* Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of auto-inflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol*, 2009;27:621-668.
3. TOUTOU I, GALEOTTI C, ROSSI-SEMERANO L *et al.* The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 2013;8:162.
4. MANTHIRAM K, ZHOU Q, AKSENTJEVICH I *et al.* The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*, 2017;18:832-842.
5. PICARD C, BELOT A. [Type I interferonopathies. Literature review]. *Rev Med Interne*, 2018;39:271-278.
6. SHWIN KW, LEE CR, GOLDBACH-MANSKY R. Dermatologic manifestations of monogenic autoinflammatory diseases. *Dermatol Clin*, 2017;35:21-38.
7. KONÉ PAUT I, DUBUC M, SPORTOUCH J *et al.* Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneous mucous features. *Rheumatol Oxf Engl*, 2000;39:1275-1279.
8. ROSÉ CD, PANS S, CASTEELS I *et al.* Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatol Oxf Engl*, 2015;54:1008-1016.
9. HOFER M, PILLET P, COCHARD MM *et al.* International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatol Oxf Engl*, 2014;53:1125-1129.
10. MARRAKCHI S, GUIGUE P, RENSHAW BR *et al.* Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
11. AKSENTJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ *et al.* An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360:2426-2437.
12. FAYAND A, SARRABAY G, BELOT A *et al.* [Multiple facets of ADA2 deficiency: Vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: A literature review of 135 cases from literature]. *Rev Med Interne*, 2018;39:297-306.
13. NAVARINI AA, SATOH TK, FRENCH LE. Neutrophilic dermatoses and autoinflammatory diseases with skin involvement-innate immune disorders. *Semin Immunopathol*, 2016;38:45-56.
14. VINKEL C, THOMSEN SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*, 2017;56:811-818.
15. MCDERMOTT A, JACKS J, KESSLER M *et al.* Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol*, 2015;54:121-129.

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