Réponses aux quiz

Réponse au quiz n° 1

L'association de tuméfactions périunguéales, d'empâtement des doigts avec une ostéolyse chez une femme jeune évoque en premier une sarcoïdose digitale qui a été confirmée dans ce cas par la biopsie cutanée ayant montré un infiltrat épithélioïde bien limité dans le derme.

Autrefois appelée Perthes-Jüngling, cette forme de sarcoïdose associe une atteinte distale digitale avec une atteinte osseuse. Elle est de traitement difficile. Le bilan d'extension a compris :
– un examen ophtalmologique strictement normal sans uvéite, hyalite ou vascularite ;
– un scanner pulmonaire avec des adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales de petite taille ;
– des épreuves fonctionnelles respiratoires normales ;
– un électrocardiogramme sans trouble de la conduction ;
– une échographie cardiaque normale ;
– un PET-scanner mettant en évidence une activité métabolique ganglionnaire médiastinale, une fixation sur les doigts les plus atteints ;
– des dosages de calcium sanguin et d'enzyme de conversion de l'angiotensine normaux.

La sarcoïdose cutanée digitale est significativement associée à une atteinte osseuse sous-jacente. Sur le plan radiographique, les lésions peuvent être géodiques de grande taille, avec un risque fracturaire, ou de petite taille, plus ou moins confluentes, préférentiellement localisées sur la tête des phalanges, souvent associées à une acro-ostéolyse. L'aspect grillagé ou en nid d'abeille comme dans ce cas est aussi classique [1].

L'atteinte extracutanée ne justifiait pas une corticothérapie générale ni un autre traitement agressif. Du fait du risque d'atteinte unguéale définitive et de l'extension de l'atteinte osseuse sous-jacente, cette jeune femme a été traitée par Dermoval sous occlusion, Plaquenil 2 cp/j inefficace après 6 mois malgré un taux sanguin d'hydroxychloroquine à 950 ng/mL, méthotrexate 0,3 mg/kg/j en injectable sans effet après 6 mois, corticothérapie générale à 0,6 mg/kg/j efficace transitoirement avec rechute dès la décroissance des corticoïdes à une dose inférieure à 20 mg/j, dosage inacceptable en cas d'administration prolongée, infliximab (5 mois) sans succès. Finalement, elle a reçu des injections intramatricielles de Kenacort 40 mg sous protoxyde d'azote ayant permis une régression partielle des lésions.

En l'absence d'atteinte systémique justifiant un traitement spécifique, le traitement de la sarcoïdose cutanée fait appel aux corticoïdes locaux ou intralésionnels, à l'hydroxychloroquine, aux cyclines en évitant la minocycline trop pourvoyeuse d'effets secondaires, au méthotrexate, au thalidomide malgré un essai randomisé négatif [2], aux anti-TNF (essentiellement infliximab ou adalimumab). L'infliximab s'est montré efficace dans des observations de sarcoïdose cutanée, pulmonaire, oculaire, neurologique, l'adalimumab surtout dans les sarcoïdoses cutanées et oculaires [3]. Récemment, le tofacitinib, anti-Janus kinase (JAK), à la dose de 5 mg 2 fois par jour, a permis une disparition de lésions cutanées sarcoïdosiques réfractaires chez une malade alors que l'atteinte pulmonaire était insensible au traitement [4]. Les auteurs ont mis en évidence, par histochimie et biologie moléculaire, l'activation de cette voie dans les lésions cutanées spécifiques évolutives [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. Aptel S, Lecocq-Teixeira S, Olivier P *et al.* Multimodality evaluation of musculoskeletal sarcoidosis: Imaging findings and literature review. *Diagn Interv Imaging*, 2016;97:5-18.
2. Droitcourt C, Rybojad M, Porcher R *et al.* A randomized, investigator-masked, double-blind, placebo-controlled trial on thalidomide in severe cutaneous sarcoidosis. *Chest*, 2014;146:1046-1054.
3. Adler BL, Wang CJ, Bui TL *et al.* Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: a systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*, 2018. pii: S0049-0172(18)30381-0. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.005 [Epub ahead of print]
4. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N *et al.* Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Engl J Med*, 2018;379:2540-2546.

Réponse au quiz n° 2

Le diagnostic le plus probable est un angiœdème (AE) bradykinique.

Cette entité regroupe plusieurs affections : les AE héréditaires (AEH) avec déficit pondéral ou fonctionnel en C1inhibiteur (C1inh), les AEH à C1inh normal, les AE acquis avec déficit en C1inh et les AE induits par les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine. L'œdème peut apparaître sur un seul ou plusieurs sites, touchant les pieds, les mains, le visage ou les organes génitaux externes. L'atteinte muqueuse touche surtout le larynx ou le tube digestif.

Les examens à pratiquer en première intention sont le dosage pondéral et fonctionnel du C1inh (un tube de sérum et de plasma) ainsi qu'un dosage de C4. Ces examens n'ont pas besoin d'être pratiqués dans une période de crise (***tableau I***).

Le dossier – La main en médecine interne chez l'adulte

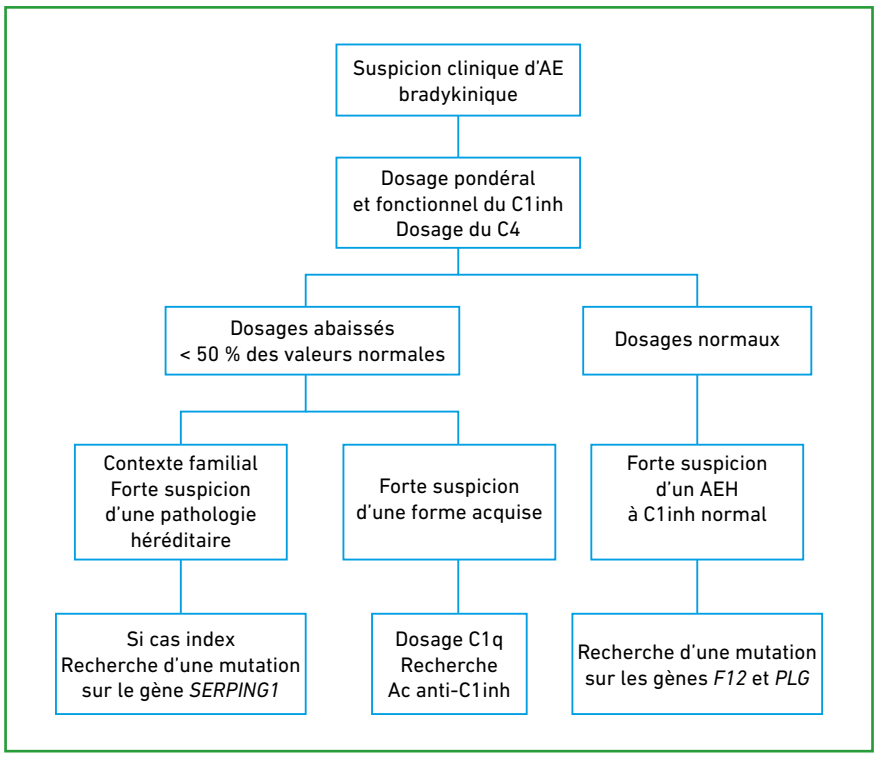

Tableau I : Exploration des œdèmes bradykiniques [2]. AE : angiœdème ; AEH : angiœdème héréditaire ; C1inh : C1 inhibiteur ; C4 : fraction c4 du complément ; C1q : fraction C1q du complément.

Dans ce cas, les dosages pondéral et fonctionnel du C1inh était abaissés à 20 % et 25 % des valeurs de référence sur 2 dosages successifs à 2 mois d'intervalle, le taux de C4 étant à 35 % des valeurs de référence. En l'absence de contexte familial, une forme acquise d'AE ne pouvait être éliminée d'où le dosage du C1q. Celui-ci est généralement normal en cas d'AEH, une concentration < 70 % de la valeur de référence est évocatrice d'un AE acquis en sachant que le taux de C1q est normal dans 20 % des cas d'AE acquis surtout en présence d'anticorps anti-C1inh.

Du fait d'un dosage normal de C1q, une forme héréditaire a été évoquée, confirmée par la mise en évidence d'une mutation faux sens sur le gène *SERPING1*, localisé dans la région centromérique du chromosome 11, présente également chez son père, toujours asymptomatique à l'âge de 58 ans comme 13 % des porteurs de l'anomalie génétique.

Les lésions ont disparu spontanément, sans aucun traitement. Le patient a été averti des risques potentiels de cette maladie (douleurs digestives, asphyxie par œdème muqueux) avec les différentes possibilités thérapeutiques. Il a été notifié au Centre de référence national des angiœdèmes (CREAK) [1]. Il a eu connaissance des recommandations internationales publiées en 2017 [2], notamment des facteurs pouvant favoriser des crises justifiant une prévention à court terme avec un concentré de C1inh. Il n'a pas souhaité prendre une thérapie préventive au long cours. En cas d'attaque touchant les voies aériennes supérieures est recommandé un traitement le plus précoce possible par concentré de C1inh, C1inhibiteur recombinant ou icatibant (antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouillet L, Defendi F, Hardy G *et al.* Diagnostic biologique des angiœdèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med 2018 on line.
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2017 revision and update. *Allergy*, 2018;73:1575-1596.

Réponse au quiz n° 3

Les lésions des mains étaient compatibles cliniquement avec une vascularite dans le cadre d'une poussée lupique ou avec des microthromboses éventuellement associées à une néphropathie lupique ou thrombosante.

Or, l'atteinte des oreilles, sur leur ourlet ou l'antitragus, était beaucoup plus évocatrice d'une pathologie thrombotique que d'une vascularite qui atteint plus souvent les régions déclives. La biopsie cutanée sur les mains a confirmé la présence de thromboses diffuses dans le derme sans vascularite. Une microangiopathie thrombotique était également présente sur la biopsie rénale avec une hyperplasie intimale fibreuse des artères interlobulaires, une atrophie corticale focale témoignant de lésions plus anciennes.

Les examens biologiques ont mis en évidence une triple positivité des anticorps antiphospholipides avec présence d'un anticoagulant lupique, d'anticorps anticardiolipine > 150 UGPL, d'anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 > 100 GPL, des anticorps antinoyaux à taux faible 1/320 homogènes sans anticorps anti-ADN ni anti-Sm, un complément subnormal.

Il s'agissait d'un syndrome primaire des antiphospholipides, l'épisode actuel ayant été probablement favorisé par l'infection sinusienne. Les explorations complémentaires (électrocardiogramme, échographie cardiaque, scanner corps entier, IRM cérébrale) ont permis d'éliminer un éventuel syndrome catastrophique des antiphospholipides, ce dernier étant caractérisé par une défaillance multiviscérale liée à une microangiopathie thrombotique.

Le tableau clinique s'installe en quelques jours ou en quelques semaines. Un facteur précipitant tel qu'une intervention chirurgicale ou une infection est présent dans près de 2/3 des cas. Le diagnostic requiert l'atteinte d'au moins 3 organes, systèmes ou tissus en moins d'une semaine avec confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu ainsi que la confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique ou d'anticorps anticardiolipine, ou d'anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle).

Dans l'urgence, le patient a été traité comme pour un syndrome catastrophique avec une héparinothérapie efficace, des bolus de corticoïdes et des échanges plasmatiques, ce qui a permis la normalisation de la tension artérielle et la disparition des lésions cutanées. Après confirmation de la persistance de la triple positivité des antiphospholipides, il a été traité par coumadine au long cours avec une INR entre 3 et 4. Les nouveaux anticoagulants, plus maniables, tels que les inhibiteurs de la thrombine (dabigatran, étexilate) ou du Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ne sont pas autorisés dans le syndrome antiphospholipides, les premiers essais cliniques notamment avec le rivaroxaban n'étant pas en leur faveur [1, 2].

BIBLIOGRAPHIE

1. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G *et al.* Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:155-161.
2. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G *et al.* Rivaroxaban *vs* warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2018;132:1365-1371.

Réponse au quiz n° 4

Il s'agit d'une borréliose tardive cutanée ou maladie de Pick-Herxheimer dont le diagnostic pouvait être évoqué sur l'aspect clinique et l'histologie.

Une tuméfaction cyanotique d'une extrémité, notamment d'une main, peut être en effet un mode de révélation de cette maladie avec fréquemment des lésions à distance sur le membre. L'atrophie cutanée ou une sclérose, absentes dans cette observation, sont d'apparition plus tardive. L'infiltration lymphoplasmocytaire avec des histiocytes, des ectasies vasculaires, une atrophie épidermique, plus rarement une fibrose, est l'aspect anatomopathologique classique. Il peut exister une neuropathie périphérique à l'origine de dysesthésies ou de douleurs avec un infiltrat périvasculaire de l'épinèvre.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anticorps spécifiques en deux temps, initialement ELISA avec confirmation secondaire par un *Western Blot*. La sensibilité de ces tests est de 100 % avec une spécificité > 99 %. Le diagnostic direct de la borréliose dans les biopsies cutanées par PCR a une sensibilité de 65 à 90 % (spécificité > 99 %), la culture de *Borrelia* étant moins sensible à partir d'une biopsie cutanée (10-20 %) avec la même spécificité (spécificité > 99 %). Ces dernières techniques ont l'avantage de permettre l'identification de la borréliose, *Borrelia afzelii* le plus souvent en France, plus rarement *Borrelia garinii* et exceptionnellement *Borrelia burgdorferi stricto senso*. La notion d'une piqûre de tique n'est souvent pas retrouvée dans cette forme tardive, la patiente promenait cependant régulièrement son chien en forêt. Des recommandations de bonne pratique ont été publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en juin 2018 [1].

Le traitement recommandé de 1re intention est la doxycycline (200 mg/j chez l'adulte sauf chez la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres de grossesse ou 4 mg/kg en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans) pendant 28 jours. Le traitement de 2e intention est une céphalosporine de 3e génération injectable (ceftriaxone 2 g/j) pendant 28 jours. En cas de contre-indication aux cyclines et de suspicion d'allergie aux bêtalactamines, un avis allergologique spécialisé doit être pris. En cas d'atteinte des extrémités des membres inférieurs, le port de chaussettes de contention est indiqué afin d'éviter les conséquences de la stase veineuse. L'amélioration des lésions après traitement est lente, d'autant plus que les symptômes sont présents depuis longtemps. La neuropathie périphérique peut disparaître après traitement ou persister en tant que séquelle pouvant justifier la prescription de traitements antalgiques à visée antineuropathique. Devant l'amélioration très incomplète 2 mois après un traitement de 28 jours par cyclines, la patiente a été traitée par ceftriaxone 2 g/j pendant 14 jours avec disparition complète de la symptomatologie cutanée et neurologique à 6 mois. Pourtant, les cures d'antibiothérapies itératives ne sont pas recommandées par l'HAS. L'atrophie cutanée, quand elle existe, est définitive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandation de bonne pratique. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Haute Autorité de Santé. Juin 2018.

Réponse au quiz n° 5

Le diagnostic de syndrome de Sweet était fortement probable sur l'aspect clinique et histologique (œdème en bande sous-épidermique avec infiltrat neutrophilique sous-jacent), la fièvre et le syndrome inflammatoire avec polynucléose.

Une maladie de Takayasu, suspectée sur l'asymétrie tensionnelle, a été confirmée par l'écho-Doppler et surtout l'imagerie vasculaire en résonnance magnétique nucléaire montrant un épaississement de la paroi de l'aorte descendante et de l'artère subclavière gauche avec rétrécissement de la lumière, expliquant l'asymétrie des pouls.

Le dossier – La main en médecine interne chez l'adulte

L'épisclérite peut être en relation avec le syndrome de Sweet ou la maladie de Takayasu [1]. En effet, les atteintes oculaires du Sweet sont une épisclérite bilatérale, une conjonctivite, exceptionnellement une épisclérite et uvéite pouvant engager le pronostic fonctionnel. L'épisclérite peut également être une atteinte initiale de la maladie de Takayasu aussi bien chez l'adulte [2] que chez l'enfant [3].

Les manifestations cutanées au cours de la maladie de Takayasu sont présentes chez 2,8 à 28 % des patients [4]. Certaines d'entre elles sont directement secondaires à l'occlusion des gros vaisseaux comme l'hippocratisme digital, une gangrène digitale ou un syndrome de Raynaud unilatéral. D'autres sont probablement en rapport avec le caractère systémique de la vascularite telles les hypodermites nodulaires, fréquentes en Europe, les lésions nodulaires, purpuriques ou nécrotiques, en rapport avec une vascularite des petits vaisseaux ou une inflammation non spécifique.

Au Japon, des lésions à type de *pyoderma gangrenosum* sont fréquentes. D'après une série rétrospective comparant 35 *pyoderma gangrenosum* associés à la maladie de Takayasu à 106 autres cas, ceux avec maladie de Takayasu ont été constatés comme plus étendus que les autres et plus souvent observés sur les membres supérieurs [5]. Quelques cas seulement de syndrome de Sweet avec élastolyse post-inflammatoire ont été rapportés chez l'enfant [6].

La malade a été traitée par une corticothérapie générale à 1 mg/kg/j pendant 4 semaines, laquelle a permis une régression de toutes les lésions cutanées sans récidive lors de la décroissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. El Khader S, Assoufi N, El Omri N *et al.* Une cause rare d'œil rouge. *Rev Med Interne,* 2018;39:140-141.
2. Shukla E, Desai A, Malkan N *et al.* Nodular scleritis as a presenting feature of Takayasu's arteritis. *Indian J Ophthalmol,* 2016;64:312-314.
3. Clemente G, Silva CA, Sacchetti SB *et al.* Takayasu arteritis in childhood: misdiagnoses at disease onset and associated diseases. *Rheumatol Int,* 2018;38:1089-1094.
4. Chasset F, Frances C. Cutaneous Manifestations of Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017;53:452-468.
5. Ujiie H, Sawamura D, Yokota K *et al.* Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Dermatol,* 2004;29:357-359.
6. Ma EH, Akikusa JD, MacGregor D *et al.* Sweet's syndrome with postinflammatory elastolysis and Takayasu arteritis in a child: a case report and literature review. *Pediatr Dermatol,* 2012;29:645-650.

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