

## Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

# Manifestations cutanées des 4 MAI monogéniques historiques

**RÉSUMÉ :** Les manifestations cutanées font partie des signes les plus fréquents lors des maladies auto-inflammatoires monogéniques. Les 4 historiques (fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS, CAPS et déficit en mévalonate kinase) ont des signes cutanés bien particuliers. Le dermatologue a ici tout son rôle et peut être d'une grande aide pour ses collègues internistes ou pédiatres.

Le pseudo-érysipèle de cheville est le seul signe cutané pathognomonique de la FMF. Une éruption pseudo-urticarienne, fixe, non prurigineuse, déclenchée par le froid est présente dans 90 % des cas de CAPS. Les aphtes s'observent dans ces 4 maladies, essentiellement dans le MKD (50 % des cas). Le TRAPS, exceptionnel, se manifeste par des placards inflammatoires douloureux migrateurs des membres accompagnant les myalgies.



**J.-B. MONFORT**

Service de Dermatologie,  
Allergologie et Médecine vasculaire,  
Hôpital Tenon, PARIS.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) constituent un spectre des nombreuses maladies où l'immunité innée joue un rôle prépondérant : MAI d'origine monogénique, polygénique ou inconnue (ex. : maladie de Still). Les 4 MAI monogéniques historiques sont la fièvre méditerranéenne familiale, les cryopyrinopathies (CAPS), le TRAPS et le déficit en mévalonate kinase. Elles doivent être évoquées devant une fièvre inexpliquée avec syndrome inflammatoire biologique évoluant par crises. Les signes cutanés sont souvent au premier plan [1]. La grande majorité des études disponibles dans la littérature n'étant pas faites par des dermatologues, la description sémiologique est malheureusement souvent assez succincte.

### Fièvre méditerranéenne familiale

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la MAI monogénique la plus fréquente dans le monde (environ 100 000 cas, essentiellement dans le

bassin méditerranéen). Elle est due à une mutation du gène *MEFV* codant pour l'inflammasome pyrine. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif. Les crises, débutant dans l'enfance, sont courtes (2 à 4 jours) et se manifestent essentiellement par de la fièvre, des douleurs abdominales pouvant parfois mimer un tableau pseudo-chirurgical, des douleurs articulaires et des douleurs pleurales [2]. Le traitement repose sur la colchicine au long cours.

Les manifestations cutanées sont présentes dans 12 à 47 % des cas.

Le seul signe cutané spécifique de la FMF est une dermohypodermite aiguë, improprement appelée **pseudo-érysipèle de cheville**, présent dans 7 à 46 % des cas [1-3]. Il peut se manifester lors d'une poussée de la maladie (fièvre, etc.) ou en dehors. Il s'observe essentiellement chez l'adolescent entre 13 et 14 ans. Il se présente comme un placard inflammatoire douloureux, typiquement au niveau de la cheville et du tiers inférieur de la jambe, mimant un érysipèle,

## Le dossier – Manifestations cutanées des MAI



**Fig. 1 :** Pseudo-érysipèle de cheville lors d'une FMF (coll. Pr Georgin-Lavialle).



**Fig. 2 :** Aphte buccal (coll. Pr Georgin-Lavialle).

souvent déclenché par une station prolongée debout (**fig. 1**). Plus rarement, l'atteinte peut être bilatérale. L'évolution est spontanément favorable en quelques jours. L'examen histologique, non nécessaire pour retenir le diagnostic, met en évidence un infiltrat neutrophilique et lymphocytaire dermique aspécifique.

**L'aphtose**, uni- (**fig. 2**) ou bipolaire, est présente dans 10 à 20 % des cas selon les séries [4]. Elle n'a aucune particularité sémiologique. Elle peut persister même avec la colchicine, qui est le traitement de fond de toute FMF.

Les vascularites sont également plus fréquentes (8 à 12 % des cas), notamment le purpura rhumatoïde et la **périartérite noueuse** (PAN) [5]. La PAN a une présentation clinique particulière chez ces patients. Dans notre expérience, il s'agit souvent de jeunes hommes avec une FMF devenant mal contrôlée malgré la colchicine. Ils présentent des nodules inflammatoires sous-cutanés prédominant sur



**Fig. 3 :** Périartérite noueuse chez un jeune adulte atteint de FMF.

les membres, sans livedo ni ulcérations cutanées dans la majorité des cas (**fig. 3**). Une biopsie profonde au bistouri permet de poser le diagnostic. Les hématomes périrénaux sont fréquents (40 %). Le traitement repose sur celui de la FMF, à savoir un anti-IL1 (anakinra) en plus de la colchicine.

D'autres manifestations cutanées sont rapportées mais il est difficile de savoir si leur prévalence est réellement plus fréquente dans la FMF que dans la population générale [6] : érythème palmoplantaire (jusqu'à 9 % dans une étude), psoriasis (1-9 %), hidradénite suppurée.

### ■ CAPS

Le CAPS (*cryopyrin-associated periodic syndrome*) est dû à une mutation du gène codant pour l'inflammasome NLRP3, entraînant une sécrétion excessive d'IL1. La transmission est autosomique dominante mais il existe des mutations *de novo* par mosaïcisme. On distingue 3 phénotypes cliniques, de gravité croissante (et également de risque d'amylose AA) : l'urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle-Wells et le syndrome CINCA/NOMID (Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire). Les patients présentent une fièvre, souvent en fin de journée, des arthromyalgies, céphalées, **conjonctivites** [7]. Une surdité neurosensorielle est possible, sauf dans les formes légères.

Dans le CINCA, forme la plus sévère, il existe des manifestations neurologiques (méningites aseptiques, troubles de l'apprentissage, œdème papillaire). Les crises peuvent durer quelques jours mais, dans les formes sévères, une inflammation chronique persiste. Le traitement repose sur les anti-IL1 en première intention dans les formes sévères. La colchicine ne fonctionne pas dans le CAPS.

Les manifestations cutanées sont présentes chez plus de 95 % des patients et, dans la grande majorité des cas, dès les premiers signes de la maladie [7].

Une **éruption pseudo-urticarienne** (**fig. 4**) est très fréquente (90 %), quelques minutes après la naissance [8]. Elle est constituée de maculopapules œdémateuses, à peine en relief. Il n'y a pas de caractère migrateur. Le prurit est généralement discret, voire absent. Les patients rapportent une sensation de brûlure désagréable. L'éruption peut être déclenchée par le froid mais il ne s'agit pas d'une urticaire au froid, le test au glaçon est négatif. La biopsie peut s'avérer utile en mettant en évidence un infiltrat neutrophilique dermique. En pratique,



**Fig. 4 :** Éruption pseudo-urticarienne lors d'un CAPS (coll. Pr Georgin-Lavialle).

## ■ Le dossier – Manifestations cutanées des MAI



Fig. 5: Hippocratisme digital des orteils lors d'un CAPS.

la discordance entre l'absence d'infiltration des lésions cutanées et l'intensité de l'infiltrat neutrophilique est souvent surprenante.

La fréquence des **aphtes** est difficile à apprécier. Dans une série de 136 patients atteints de CAPS, la prévalence des aphtes n'était pas précisée [7]. Une étude de 8 cas de CAPS ne rapportait aucune aphtose [8]. Dans notre expérience, elle est de 21 % [9].

Un **hippocratisme digital** est souvent présent dans notre expérience et assez caractéristique du CAPS, au niveau des doigts mais également des orteils (fig. 5).

Dans le CINCA, forme la plus grave, il existe des **hypertrophies osseuses** en regard des articulations (genoux notamment), une **dysmorphie faciale** très caractéristique ("bosses" frontales) [7].

### ■ TRAPS

C'est une maladie extrêmement rare, de transmission autosomique dominante (mutation du gène codant pour le récepteur 1 au TNF), appelée autrefois "fièvre

hibernienne" du fait de l'origine irlandaise de la première famille décrite dans les années 1980 [10]. Le début est plus tardif que la FMF, vers l'âge de 10 ans. Les crises sont longues, durant plusieurs semaines, avec un facteur déclenchant retrouvé dans 25 % des cas (chirurgie, stress...). Les manifestations cliniques sont des douleurs abdominales, des arthralgies, des arthromyalgies [11] donc non spécifiques. La colchicine ne fonctionne pas dans le TRAPS.

Du fait de l'extrême rareté de cette maladie, il est difficile d'avoir la prévalence exacte des signes cliniques. Par ailleurs, la littérature est essentiellement écrite par des médecins non dermatologues, si bien que la description sémiologique n'est pas toujours satisfaisante (confusion entre exanthème et éruption pseudo-urticarienne, etc.).

Les signes cutanés sont divers. Le classique **œdème périorbitaire**, décrit comme "typique" dans beaucoup de livres (car présent dans 62 % des cas dans la première famille décrite), est en fait peu fréquent. Il était présent dans 44 % des cas dans une étude rétrospective sur 25 patients [12]. Dans notre expérience, il est présent dans 9 % des cas [9]. Il peut être ou non accompagné d'une **conjonctivite**.

Un **placard inflammatoire bien délimité** de la racine des membres supérieurs, à évolution migratrice, centrifuge, est classiquement décrit dans cette maladie [13]. Il est souvent localisé en regard des myalgies, où il peut y avoir une réelle fasciite. L'histologie cutanée, non spécifique, met en évidence un infiltrat dermique périvasculaire lymphocytaire et neutrophilique.

Une **aphtose buccale** est présente dans 9 à 17 % des cas [14]. Des vascularites leucocytoclasiques sont décrites, jusqu'à 17 % des cas (série de 6 patients) [8]. D'autres manifestations cutanées, plus rares, de fréquence difficile à préciser, ont été décrites : plaques

serpigineuses, éruption pseudo-urticarienne, panniculites.

### ■ Déficit en mévalonate kinase

Anciennement dénommé de façon impropre "syndrome hyper-IgD", le déficit en mévalonate kinase (MKD) est une maladie de transmission autosomique récessive affectant une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol et des isoprénoides [15]. Bien qu'il s'agisse d'un problème d'ordre biochimique, l'accumulation de certains métabolites due au déficit enzymatique va activer l'inflammasome pyrine et donc la sécrétion d'IL1. C'est la seule MAI où un diagnostic biochimique est possible (augmentation de l'acide mévalonique dans les urines lors des poussées). Le déficit peut être partiel ou complet. Le dosage des IgD n'a pas d'intérêt car il n'est ni sensible ni spécifique. Le traitement repose sur les anti-IL1 en première intention. La colchicine ne fonctionne pas dans cette maladie.

La maladie évolue par crises débutant dans l'enfance, avant l'âge de 1 an généralement. Les poussées durent environ 6 à 10 jours, avec parfois un facteur déclenchant (vaccin, chirurgie...). L'enfant présente de la fièvre avec des douleurs abdominales, des adénopathies (notamment cervicales), une hépatosplénomégalie, des troubles neurologiques (retard psychomoteur, ataxie cérébelleuse) [15].

Les manifestations cutanées sont présentes chez 70 % des patients [16]. Un **exanthème maculopapuleux** est présent chez 39 à 68,9 % des patients. Cet exanthème n'a pas de particularités sémiologiques [15]. Une **aphtose buccale** est présente chez la moitié des patients [9]. Les aphtes peuvent être concomitants à une poussée ou non. Les aphtes génitaux sont beaucoup plus rares (6 %).

D'autres manifestations cutanées associées ont été décrites : purpura, érythème noueux, *erythema elevatum diutinum*, syndrome de Sweet.

## BIBLIOGRAPHIE

1. FIGUERAS-NART I, MASCARÓ JM, SOLANICH X *et al.* Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*, 2019;10:2448.
2. TUNCA M, AKAR S, ONEN F *et al.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2005;84:1-11.
3. KONÉ PAUT I, DUBUC M, SPORTOUCH J *et al.* Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)*, 2000;39:1275-1279.
4. MAJEED HA, QUABAZARD Z, HIJAZI Z *et al.* The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med*, 1990;75:607-616.
5. JAIN A, MISRA DP, SHARMA A *et al.* Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*, 2018; 38:13-24.
6. MOREIRA A, TORRES B, PERUZZO J *et al.* Skin symptoms as diagnostic clue for autoinflammatory diseases. *An Bras Dermatol*, 2017;92:72-80.
7. LEVY R, GÉRARD L, KUEMMERLE-DESCHNER J *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:2043-2049.
8. HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, RUÍZ-ORTIZ E, TOMÉ A *et al.* Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev*, 2016; 15:9-15.
9. MONFORT JB, DESHAYES S, DUSSEY P *et al.* Cutaneous manifestations of monogenic auto-inflammatory diseases: an international cohort study from the JIR cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2022 Aug 12:S0190-9622(22)02527-0.
10. WILLIAMSON LM, HULL D, MEHTA R *et al.* Familial Hibernian fever. *Q J Med*, 1982;51:469-480.
11. McDERMOTT EM, SMILLIE DM, POWELL RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc*, 1997;72:806-817.
12. TORO JR, AKSENTIJEVICH I, HULL K *et al.* Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*, 2000;136:1487-1494.
13. LACHMANN HJ, PAPA R, GERHOLD K *et al.* The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:2160-2167.
14. YAO Q, ENGLUND KA, HAYDEN SP *et al.* Tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome with photographic evidence of various skin disease and unusual phenotypes: case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 2012;41:611-617.
15. TER HAAR NM, JEYARATNAM J, LACHMANN HJ *et al.* The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:2795-2805.
16. VAN DER HILST JCH, BODAR EJ, BARRON KS *et al.* Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*, 2008;87:301-310.

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