

QUESTIONS FLASH

Interprétation des anticorps anti-noyaux et des ANCA

S. BARETE

Service de Dermatologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Les anticorps anti-noyaux ou antinucléaires (AAN) font partie intégrante de l'exploration de l'auto-immunité en dermatologie. Leur détection constitue une étape indispensable pour orienter le diagnostic de pathologie auto-immune. L'interprétation des résultats d'AAN oriente vers des cibles antigéniques à rechercher et nécessite une connaissance des techniques de détection employées.

La première étape (dépistage) consiste à la mise en évidence d'AAN par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) qui recherche les auto-anticorps présents dans le sérum du patient. La fluorescence des noyaux est diverse (cinq types: homogène, mouchetée, de type centromère, nucléolaire ou membranaire) et oriente la demande de tests biologiques complémentaires pour la détermination des cibles cellulaires associées à certaines dermatoses auto-immunes. La présence d'AAN est rendue par un titre (inverse de la dernière dilution positive avec une valeur seuil $\geq 1/80$) qu'il faut interpréter en fonction du contexte clinique (positivité de 13 % de la population saine), de l'âge des patients (AAN positifs avec l'âge avancé) et de prise de médicaments inducteurs.

Les tests développés pour la recherche d'auto-anticorps cibles (sur sérum) devant un résultat d'AAN positif sont multiples : tests ELISA (immunoenzymatiques), tests immuno-dots (marquage en mottes d'antigènes sur bandelettes) et plus récemment technique multiplex Luminex (billes spécifiques d'antigènes avec analyse par cytométrie de flux).

D'autres variantes techniques sont possibles et l'expression des résultats varie en unités de densité optique (UDO), unités de densité arbitraire ou internationales (UA/UI), de densité Luminex (UL) avec des normes spécifiques au laboratoire d'analyse et/ou à la technique employée.

Ainsi, l'interprétation nécessite de bien connaître son laboratoire d'analyse (coopération clinico-biologique), de favoriser un suivi avec la même technique dans le même laboratoire pour limiter les variations d'interprétation interlaboratoires (variabilité des seuils).

Alors que les modifications du titre d'AAN ne sont pas prédictives de rechute clinique (par exemple dans un lupus systémique), l'élévation des anti-ADN natifs (par exemple détectés en ELISA) est annonciatrice de poussée lupique. Les anticorps anti-nucléaires

solubles (ECT) sont recherchés en fonction de leur type de fluorescence mais aussi du contexte clinique (à renseigner sur la demande) (fig. 1).

Les ANCA sont des anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (PNN) dont la mise en évidence repose aussi sur une technique d'IFI avec PNN fixés à l'éthanol. La distribution typique de la fluorescence qui est cytoplasmique diffuse (C-ANCA) ou périnucléaire (P-ANCA) détermine des cibles antigéniques (protéases et enzymes cytoplasmiques) qui sont détectées secondairement par la technique ELISA et corrélées au type de fluorescence. Ainsi, les C-ANCA sont majoritairement liées à la protéinase 3 (PR3) et les P-ANCA à la myéloperoxydase (MPO). Les ANCA sont surtout demandés dans le contexte de vasculite avec ou sans atteinte cutanée (tableau I), mais des causes médicamenteuses

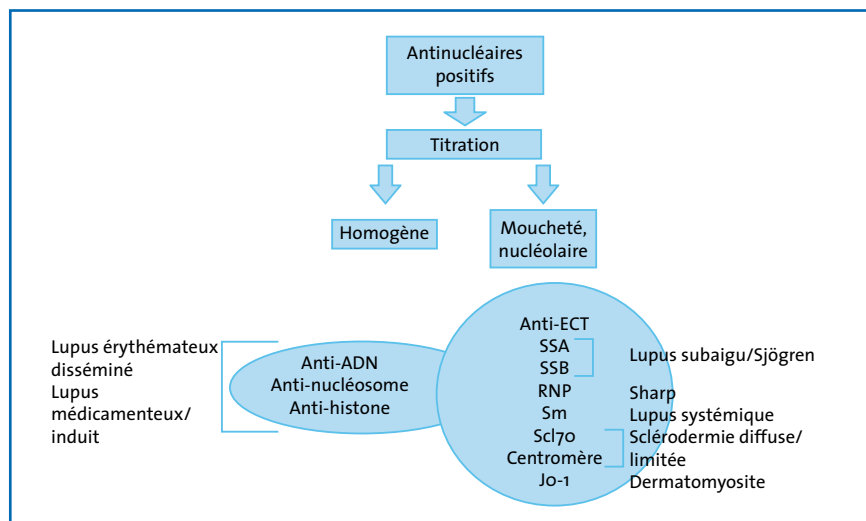


FIG. 1.

Vasculites à ANCA	C-ANCA (%)	P-ANCA (%)
Polyangéite avec granulomatose (Wegener)	80-95	5-20
Micropolyangéite	10-50	40-80
Périartérite noueuse	10	20
Polyangéite avec granulomatose à éosinophiles (Churg-Strauss)	10	70

TABLEAU I.

teuses (hydralazine, propylthiouracile, minocycline...), toxique (lévamisole associé à la cocaïne) ou d'autres circonstances cliniques (rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, maladies infectieuses...) peuvent s'accompagner d'ANCA. Là encore, le contexte clinique est le garant d'une interprétation correcte de ces anticorps.

Actualités dans le syndrome des antiphospholipides

S. BARETE

Service de Dermatologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par un événement thrombotique ou obstétrical associé à un événement biologique (présence d'anticorps antiphospholipides (anticardioplipines [aCL] et autres) ou d'un cofacteur comme la β 2-glycoprotéine 1 ou la détection d'un anticoagulant circulant lupique (LA). Les critères diagnostiques révisés en 2006 à Sydney nécessitent une confirmation biologique à 12 semaines d'intervalle (**tableau I**).

La détection d'aCL s'effectue par méthode ELISA et l'isotype IgG le plus fréquent doit atteindre au moins un taux de 40 unités GPL pour être significatif. L'isotype IgM est plus rare (5 %) et peu interprétable de même que l'IgA plus fréquent chez le patient africain lupique. Les anticorps anti- β 2-GP1 de type IgG détectés par ELISA sont mieux corrélés à la thrombose que les aCL. Ils sont pathologiques si le taux est > 99^e percentile des témoins du laboratoire qui réalise le test. Les autres isotypes n'ont pour le moment pas de valeur diagnostique.

L'absence de standardisation des méthodes de détection des anticorps

Critères cliniques

- Thrombose vasculaire.
- Un ou plusieurs épisode clinique de thrombose, artérielle, veineuse ou de la microcirculation quel que soit le tissu (peau), confirmé par l'imagerie ou l'histologie.
- Morbidité obstétricale.
- Une ou plusieurs morts inexpliquées d'un fœtus normal $\geq 10^e$ semaine de gestation.
- 3 fausses couches consécutives spontanées inexpliquées sans grossesse normale intercurrente non traitée.
- Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né normale à la 34^e semaine de gestation due à une éclampsie ou à un RC *in utero*, décollement placentaire.

Critères biologiques

- Anticorps anti-cardiologiques de type IgG ou IgM > 40 UGPL ou anti-bêta-2GP1 présents au 99^e percentile à au moins deux examens séparés au minimum de 12 semaines.
- Anticoagulant lupique présent dans le plasma à au moins deux examens séparés au minimum de 12 semaines.

SAPL est envisagé en présence d'un critère clinique et d'un critère biologique.

TABLEAU I.

anti- β 2-GP1 nécessite un contrôle dans le même laboratoire à 12 semaines. La recherche d'un anticoagulant lupique (LA) repose sur des tests d'hémostase avec une procédure très standardisée qui comprend plusieurs tests montrant successivement : un allongement d'un test de coagulation dépendant des phospholipides, la mise en évidence d'un effet inhibiteur par adjonction d'un plasma témoin, la confirmation du caractère phospholipide dépendant de l'inhibiteur. Pour cela, deux tests sont exigés au choix : un TCA, un temps de venin de vipère de Russell (utile sous AVK), un temps de Taïpan, de Textarine, ou un temps de thromboplastine. Plusieurs anticorps aPL peuvent coexister ou non avec un LA, mais la valeur prédictive d'accidents obstétricaux de ce dernier demeure la plus forte. Les anticorps anti-prothrombine (50-90 % des SAPL) sont des cofacteurs de LA qui peuvent être détectés sous traitement par héparine. Quelles circonstances pour demander la recherche d'aPL pour le dermatologue ?

Les manifestations cliniques sont variées, mais on retiendra celles d'un livedo ramifié non infiltré du tronc/fesses, d'un aspect de vasculopathie livédoïde, d'un lupus systémique avec lésions de pseudo-Degos, d'ulcérations, de nécroses super-

ficielles extensives (risque de syndrome catastrophique des aPL) et de gangrènes distales, d'anéodermie et d'hémorragies en flammèches, d'une sérologie syphilitique dissociée (VDRL +, TPHA-). Sur le plan thérapeutique, devant un SAPL défini, les anticoagulants sont essentiels avec héparine puis relais par anticoagulant oral. Un INR entre 2-3 est recommandé pour un accident veineux et un INR > 3 ou INR entre 2-3 \pm antiagrégant pour un accident artériel. Un suivi dermatologique en collaboration avec le médecin traitant est de ce fait nécessaire.

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

Lupus et contraception

L. MAITROT-MANTELET

Unité de Gynécologie endocrinienne,
Hôpital Port-Royal, PARIS.

Les enjeux de la contraception chez les femmes lupiques sont triples : – nécessité d'une contraception efficace car la grossesse doit être planifiée en période de quiescence de la maladie et

QUESTIONS FLASH

en l'absence de tout traitement térato-gène en cours ;

– ne pas aggraver la maladie lupique, pathologie à nette prédominance féminine après la puberté, suggérant une forte hormonodépendance ;

– ne pas augmenter le risque thrombo-embolique veineux ni cardiovasculaire, surtout en cas de syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou de corticothérapie à forte dose.

Quelles contraceptions sont à risque en cas de LED ?

>>> **Les contraceptions estroprogestatives (COP)** par voie orale, patch ou anneau sont contre-indiquées en raison du double risque de thrombose associé avec ces produits et d'aggravation des phénomènes auto-immuns [1]. Ceci est d'autant plus vrai qu'il existe un SAPL clinique ou biologique. Même si deux essais randomisés montrent une utilisation rassurante des COP, cette contre-indication persiste à cause d'une puissance statistique trop faible pour affirmer cette neutralité [2, 3].

>>> **Le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre** expose, en cas de corticothérapie ou de traitement immunosuppresseur, à un risque majoré d'infection. La corticothérapie et l'aspirine pourraient diminuer l'efficacité des DIU [4]. Enfin, l'abondance des règles souvent accrue en limite l'emploi chez la plupart des femmes sous anticoagulants.

Quelles contraceptions peut-on prescrire en cas de LED ?

>>> **Les microprogestatifs**, par voie orale ou implant, théoriquement neutres sur le plan vasculaire et métabolique, sont pour l'HAS la contraception de premier choix chez les femmes lupiques [5]. Les antécédents de kystes ovariens fonctionnels constituent une contre-indication

ou une précaution d'emploi, en particulier chez les femmes sous anticoagulants où le risque d'hémopéritoine existe [6]. Ils induisent dans 20-30 % des cas des saignements intercurrents, ce qui en limite la compliance.

>>> **Les progestatifs prégnanes** (acétate de chlormadinone et acétate de cyprotérone) peuvent être utilisés hors AMM du fait des travaux français qui n'ont pas de niveau de preuve suffisant [5]. Dans une série de plus de 200 femmes lupiques avec ou sans SAPL, une excellente tolérance sur le plan de la maladie lupique et sur le plan vasculaire et une tolérance gynécologique acceptable ont été retrouvées sous ce type de traitement [7].

>>> **Le DIU bioactif au lévonorgestrel** peut être prescrit chez les femmes ayant des règles abondantes. Moins pourvoyeur d'infections que le DIU au cuivre, il augmente cependant le risque de survenue de kystes fonctionnels, ce qui peut poser des problèmes chez les femmes sous anticoagulants.

>>> **Le diaphragme associé aux spermicides** est une méthode intéressante si elle est bien acceptée psychologiquement, ce qui est rare en France. Elle permet de passer le cap lors d'un accident aigu notamment thrombo-embolique ou d'offrir une contraception sans effet secondaire.

>>> **La contraception d'urgence** est possible quelle que soit la pathologie de la patiente.

>>> **La stérilisation tubaire définitive** par mise en place de ressorts sous hystéroscopie est possible, sauf en cas de traitements corticoïdes qui pourraient diminuer l'efficacité de cette méthode.

Bibliographie

1. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. A WHO family planning cornerstone, Fourth edition, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf

2. PETRI M, KIM MY, KALUNIAN KC *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2005;353:2550-2558.
3. SANCHEZ-GUERRERO J, URIBE AG, JIMENEZ-SANTANA L *et al.* A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2005;353:2539-2549.
4. THONNEAU P, GOULARD H, GOYAUX N. Risk factors for intrauterine device failure: a review. *Contraception*, 2001;64:33-37.
5. ANAES: stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. www.anaes.fr "publications" décembre 2004.
6. CRETET E, CACOUB P, HUONG DL *et al.* Massive ovarian haemorrhage complicating oral anticoagulation in the antiphospholipid syndrome: a report of three cases. *Lupus*, 1999;8:482-485.
7. CHABBERT-BUFFET N, AMOURA Z, SCARABIN PY *et al.* Pregnancy Progestin Contraception in Systemic Lupus Erythematosus: A longitudinal study of 187 patients. *Contraception*, 2011;83:229-237.

Lupus et traitement hormonal de la ménopause

L. MAITROT-MANTELET

Unité de Gynécologie endocrinienne, Hôpital Port-Royal, PARIS.

Si une amélioration de la maladie lupique est le plus souvent constatée à la ménopause, les femmes atteintes de LED sont néanmoins plus exposées à la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée, d'athérome et d'ostéoporose. Dans ce contexte, se pose la question de la possibilité de prescrire un THM (traitement hormonal de la ménopause) chez ces patientes.

Si le THM reste le moyen le plus efficace pour traiter les bouffées de chaleur, les enjeux de son utilisation chez les femmes lupiques sont : ne pas aggraver la maladie lupique et ne pas augmenter le risque thrombo-embolique veineux ni cardiovasculaire, surtout en cas de syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou de corticothérapie à forte dose.

Peut-on prescrire un THM en cas de LED ?

Si la plupart des études rétrospectives anciennes ne retrouvent pas d'effet délétère du THM sur la maladie lupique, ce n'est pas le cas des études épidémiologiques prospectives. Ainsi, l'essai randomisé SELINA [1] comparant un THM à base d'estrogènes conjugués équinés + acétate de médroxyprogestérone à un placebo a retrouvé une augmentation des poussées modérées à sévères. Par ailleurs, la *Nurses' Health Study*, grande étude de cohorte américaine [2], a rapporté une incidence augmentée de LED sous THM, suggérant un effet causal.

En pratique, le LED représente une contre-indication à la prescription d'un THM, d'autant plus formelle qu'il s'agit d'un LED actif, sévère, associé à un SAPL et/ou à un antécédent de maladie veineuse thrombo-embolique.

En cas de LED quiescent, peu sévère sans SAPL, la prudence reste de mise. Un THM associant estradiol percutané à faible dose et progestérone naturelle pourra être discuté en cas de syndrome climatérique très invalidant, après échec des autres alternatives, à condition d'une surveillance clinique et biologique rapprochée [3].

Quelles alternatives au THM peut-on prescrire en cas de LED ?

1. Pour les bouffées de chaleur (BDC)

>>> La progestérone naturelle doit être proposée en 1^{re} intention chez femmes lupiques souffrant de BDC. Dans un essai randomisé, la progestérone administrée à la dose quotidienne de 300 mg était plus efficace que le placebo sur les BDC [4].

>>> Des alternatives médicamenteuses non hormonales telles les inhibiteurs sélectifs et non sélectifs de recapture de la sérotonine (venlafaxine, paroxétine),

les antiépileptiques GABAergiques (gabapentine) ou les antihypertenseurs d'action centrale (clonidine), peuvent être proposées en 2^e intention. Plus efficaces qu'un placebo [5], leur prescription est hors AMM.

>>> Les mesures non médicamenteuses telles l'arrêt du café et de l'alcool, la pratique d'une activité sportive régulière ou l'acupuncture sont conseillées.

2. Pour lutter contre la sécheresse vaginale

Les traitements locaux à base d'estrogènes topiques sont toujours possibles. Administrés sous forme d'ovules ou de crème, la diffusion hormonale systémique reste faible.

3. Pour prévenir l'ostéoporose

Une substitution en 25(OH)D, des apports calciques adaptés (1 g/j) et la pratique de sports en charge sont indispensables.

Bibliographie

1. BUYON JP, PETRI M, KIM MY *et al.* The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005;21:953-962.
2. COSTENBADER KH, FESKANICH D, STAMPFER MJ *et al.* Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*, 2007;56:1251-1262.
3. GOMPEL A, PIETTE JC. Is there a place for postmenopausal hormone therapy use in women with lupus? *Panminerva Med*, 2008;50:247-254.
4. HITCHCOCK CL, PRIOR JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms: a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*, 2012;19:886-893.
5. NELSON HD, VESCO KK, HANEY E *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2006;295:2057-2071.

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

Maladie de système à expression dermatologique chez l'adolescent

H. LEFÈVRE

Maison des Adolescents de Cochin,
Maison de Solenn, PARIS.

L'adolescence se caractérise par la survenue de transformations physiques et psychodynamiques. Le pic de croissance pubertaire, le développement des caractères sexuels, les augmentations de la masse musculaire et de la masse grasse sont responsables d'un changement morphologique majeur.

>>> Du point de vue psychodynamique, le travail psychique en rapport correspond à la prise de conscience et à l'adaptation des transformations physiques subies. Il permet de construire son identité personnelle, en particulier sexuelle, et l'accès à la subjectivation où l'enfant devenu adolescent devient progressivement sujet de ses actes et de ses pensées. Cette transformation et affirmation de soi passent par une perte des idéaux infantiles, à risque de "vécus dépressifs", et la mise à distance nécessaire des idéaux parentaux pour accéder à la différenciation et à l'autonomisation nécessaire pour devenir adulte.

>>> Dans le même temps, de nouvelles satisfactions auront depuis la grande enfance pour origine le monde extérieur. Il existe en effet un déplacement des besoins sur les relations aux autres à travers des expérimentations progressives, différentes activités ouvrant à la socialisation. Ce besoin de rapprochement aux pairs s'accompagne d'une période de doute qui correspond à un état de fragilité narcissique majeur.

Globalement, ces différentes étapes se déroulent d'autant mieux que l'adoles-

QUESTIONS FLASH

cent a une bonne image corporelle et qu'il existe un tissu familial et social à la fois soutenant et étayant. Au cours d'une maladie chronique dont une maladie de système *a fortiori* à expression dermatologique, différentes étapes de ces processus seront mises à mal.

Le cas d'une dermatomyosite juvénile sévère à début infantile illustre, dans cette présentation, de façon "caricaturale" cette situation. Il s'agit d'une adolescente de 15 ans qui présente une forme résistante aux traitements associant une atteinte cutanée du visage et des extrémités (**fig. 1**), des myalgies et une calcinose sévère (**fig. 2**), des rétractions et flessus articulaires, des ulcérations cutanées étendues, associés à des complications liées à l'utilisation des corticoïdes (prise de poids et tassement vertébraux ostéoporotiques).

Dans cette observation, l'atteinte cutanée et le handicap physique sur la mobilité sont des facteurs d'altération majeure de l'image corporelle et de l'estime de soi. L'absence d'explication sur le mécanisme physiopathologique, le déterminisme, l'évolution rendent incertain l'avenir. Les dépendances aux soins et aux tiers, compte tenu du handicap, sont des facteurs limitant l'intégration aux groupes de pairs, sont à risque d'isolement social et de repli sur soi.

Le retentissement est alors non spécifique du type de maladie chronique



FIG. 1.



FIG. 2.

et associe des phases de déscolarisation, de dépression, de plaintes non spécifiques comme des céphalées, des troubles du sommeil, des difficultés alimentaires restrictives alternant avec des phases d'hyperphagie non contrôlées. Il n'existe pas de troubles psychopathologiques spécifiques d'un type de maladie chronique.

Cette situation de dépendances et de dévalorisation psychique constitue un frein au travail psychodynamique nécessaire de l'adolescence qui doit investir libidinalement un corps défaillant. Une prise en charge multidisciplinaire durable est utile pour aider l'adolescent et ses parents à surmonter cette épreuve.

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

Bilan initial et surveillance des sclérodermies systémiques (ScS)

P. SENET

Service de Dermatologie, unité de Dermatologie vasculaire, Hôpital Tenon, PARIS.

La ScS est définie selon les critères de Leroy et Medsger de 1988 et 2001 en trois formes de pronostic différent :

- **ScS limitée**, pour les patients présentant un phénomène de Raynaud, avec soit un paysage sclérodermique à la capillaroscopie, soit la présence d'auto-anticorps spécifiques à un titre supérieur à 1/100. Cette forme est également appelée ScS précoce par certains auteurs.

- **ScS cutanée limitée** s'il y a en plus une sclérose cutanée distale (en aval des coudes et genoux). Cette forme est associée plus particulièrement aux anticorps anti-centromères ; elle a une survie à 10 ans de 90 %, mais un risque d'hypertension artérielle pulmonaire.

- **ScS cutanée diffuse** : si la sclérose s'étend en amont des coudes et des genoux, sur le tronc. Cette forme est plus particulièrement associée aux anticorps anti-isomérase (anti-Scl-70) et a un risque d'atteinte viscérale plus élevé, avec une survie à 10 ans de 60 à 65 %.

Les complications viscérales peuvent survenir tôt dans l'évolution de la maladie (chez 40 à 70 % des patients avec ScS précoce) et sont donc à dépister systématiquement :

- **hypertension artérielle pulmonaire**, avec une survie à 5 ans < 10 % si la pression moyenne de l'artère pulmonaire est supérieure à 45 mmHg ;

- **atteinte rénale** (ou crise rénale) avec un risque de décès de 20 % lors de crises aiguës ;

- **atteinte cardiaque**, représentant 20 à 48 % des causes de décès ;

- **pneumopathie interstitielle**, avec une survie à 5 ans de 70 %.

Le bilan initial et la surveillance d'un patient présentant une sclérodémie systémique cutanée limitée, sans complications viscérales connue et stable comprennent :

- une échographie cardiaque annuelle ;
- des explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de DLCO et une radiographie du thorax annuelles (2 fois/an si évolutivité suspectée) ;
- une consultation de suivi tous les 4 à 6 mois, une capillaroscopie annuelle ;
- un bilan biologique avec dosage du BNP annuel ;
- une surveillance de la tension artérielle régulièrement à chaque consultation et chez le médecin traitant.

On ajoute à ce bilan, un scanner pulmonaire annuel en coupes fines en cas de fibrose pulmonaire, une fibroscopie gastrique en cas d'endobrachyœsophage compliquant un reflux gastro-œsophagien (tous les 2 ans). Les radiographies des mains sont pratiquées lors du bilan initial et répétées 1 fois/an en cas de calcinose cutanée.

Pour en savoir plus

MAC MAHAN ZH, HUMMERS LK. Systemic sclerosis: challenges for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:90-100.

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

Lupus engelure : diagnostic

B. BADER-MEUNIER¹, C. BODEMER²

¹Service d'Immunologie et Rhumatologie pédiatrique, Centre de référence des maladies rhumatologiques et inflammatoires rares en pédiatrie (CERHUMIP), Institut Imagine, Hôpital Necker, PARIS.

²Service de Dermatologie et Dermatologie pédiatrique, Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée (MAGEC), Institut Imagine, Hôpital Necker, PARIS.

Le lupus engelure est une forme rare de lupus cutané chronique. Il existe

des formes sporadiques, touchant préférentiellement les femmes âgées de 20 à 40 ans, et des formes monogéniques autosomiques récessives et dominantes, touchant plutôt les enfants.

Diagnostic

Le diagnostic différentiel avec une engelure simple est parfois difficile dans les formes isolées. Lorsque les lésions sont isolées, l'évolution vers un lupus systémique est possible. Les points clés pour le diagnostic de lupus engelure et la recherche étiologique sont :

- la survenue en été, la durée d'évolution ;
- l'âge de survenue ;
- l'existence d'antécédents familiaux de lupus engelure ;
- l'existence de signes associés : lupus systémique, atteinte neurologique ;
- le dosage d'interféron α dans le sang et/ou le LCR, le scanner cérébral selon le contexte.

Le diagnostic de lupus engelure est clinique (**fig. 1**). Les éléments permettant



FIG. 1 : Lésions de lupus engelure.

de différencier le lupus engelure d'une engelure simple sont :

- essentiellement la survenue en été et la durée des lésions ;
- le caractère livédoïde des lésions et l'évolution possible vers la nécrose ;
- des antécédents familiaux de lupus engelure ;
- l'histologie cutanée est inconstamment contributive. L'absence d'œdème dermique superficiel et d'infiltrat péri-sudoral est en faveur de lupus engelure, sans être constante. Il n'y a généralement pas de bande lupique en immunofluorescence.

Étiologie

Les lésions de lupus engelure peuvent s'intégrer dans une pathologie sporadique ou monogénique.

>>> Les formes sporadiques s'observent essentiellement chez les femmes âgées de 20 à 40 ans. Elles sont :

- soit associées à un lupus systémique, parfois à un lupus discoïde ;
- soit isolées. Dans ces formes, il existe fréquemment une hypergammaglobulinémie, des facteurs antinucléaires, des anticorps anti-SSA, un facteur rhumatoïde. L'évolution vers un LES est possible (20 % des cas), sans que les anomalies immunologiques en soient prédictives.

>>> Les lésions de lupus engelure s'observent également dans certaines interféronopathies, groupe de pathologies monogéniques associées à une sécrétion accrue d'interféron α [1] :

- Syndrome d'Aicardi-Goutières essentiellement : il se manifeste particulièrement par une encéphalopathie précoce avec spasticité et une microcéphalie progressive. Cette atteinte neurologique est souvent associée à une fièvre, une hépatosplénomégalie, des manifestations auto-immunes (thrombopénie, FAN, lupus systémique) et des lésions de

QUESTIONS FLASH

lupus engelure dans 40 % des cas. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive. Le scanner cérébral montre des calcifications des noyaux gris centraux, et il existe fréquemment une augmentation du taux d'interféron α dans le sang et/ou le LCR. Six gènes sont actuellement identifiés : TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, ADAR1.

– Des mutations de ces gènes TREX1, SAMD9 sont également responsables de lupus engelure de transmission dominante. Une évolution vers un lupus systémique est possible.

Bibliographie

- PRENDIVILLE JS, CROW YJ. Blue (or purple) toes: chilblains or chilblain lupus-like lesions are a manifestation of Aicardi-Goutières syndrome and familial chilblain lupus. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:727-728.

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

Maladies associées aux IgG4 : une nouvelle maladie systémique. Mythes ou réalités ?

C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

La maladie associée au IgG4 a été évoquée à partir des années 2000 chez des malades ayant une atteinte fibreuse et inflammatoire du pancréas [1]; secondairement, d'autres localisations ont été décrites avec une explosion de publications dans la littérature puisque plus de 3 838 articles sont actuellement référencés dans le PubMed.

Les IgG4 sont des immunoglobulines particulières représentant moins de 5 %

des immunoglobulines totales. Les taux sériques varient en fonction de l'âge et du sexe. Elles ont plus de 95 % d'homologie dans leurs domaines constants avec les chaînes lourdes des trois autres sous-types d'IgG. Leur structure est variable avec possibilité d'échange hémicorporelle grâce aux ponts disulfures des IgG4 naïves permettant aux chaînes lourdes de se séparer et de se réappairer, produisant une population hybride avec deux bras Fab différents. Elles apparaissent tardivement par rapport à l'exposition aux allergènes, ne forment pas d'immuns complexes, n'activent pas le complément, ont des propriétés anti-inflammatoires en s'opposant à l'activation des protéines inflammatoires par les autres immunoglobulines. À l'opposé du pemphigus, elles n'ont pas d'effet pathogène propre dans la maladie associée aux IgG4 ; leur rôle est plutôt protecteur des réactions allergiques au cours des parasitoses [2, 3]. Dans la maladie associée aux IgG4, il existe une réponse TH2 prédominante ; l'IL10 stimule les lymphocytes B pour la production d'IgG4 ; le TGF β participe à la fibrose ; les IL4, IL5, IL13, IL10 orchestrent la transformation des IgE vers les IgG4.

Le diagnostic d'une maladie associée aux IgG4 repose sur l'hypertrophie diffuse, focale ou nodulaire d'un ou de plusieurs organes associée à un aspect histologique particulier, avec un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en IgG4 (ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ > 40 % ; > 10 plasmocytes/champs), une fibrose dite en "panier tressé" ou "matelas de paille" sans polynucléaire neutrophile mais avec possibilité de thrombose *in situ* et de la présence de polynucléaires éosinophiles [4]. L'élévation sérique des IgG4 (> 1,35 g/l) est le troisième critère diagnostique, inconstant surtout dans les formes localisées (IgG4 normales dans 14 %) et non spécifique puisque retrouvé également dans de nombreuses infections et maladies auto-immunes.

Les localisations préférentielles sont à l'origine de pancréatite sclérosante, de fibrose rétropéritonéale, de dacryoadénite, de sialadénite, de thyroïdite de Riedel, de pseudo-tumeurs de l'orbite (fig. 1), de néphrite interstitielle, de cholangite sclérosante, d'adénopathies profondes, de pseudo-tumeurs inflammatoires hépatiques ou pulmonaires, d'aortite, de prostatite, d'infiltration hypophysaire, ou d'atteinte cutanée isolée. Au cours de la sialadénite à IgG4, touchant plus souvent les hommes que les femmes, d'âge moyen 58 ans, les tuméfactions salivaires sont au premier plan avec un syndrome sec peu invalidant, la présence fréquente d'anticorps anti-noyaux, sans anticorps anti-SSA ou anti-SSB. Dans une étude de 60 malades avec syndrome sec, presque un tiers avaient les aspects histologiques de la maladie associée aux IgG4, d'où l'intérêt des immunomarquages IgG4 sur les biopsies des glandes salivaires accessoires au cours de l'exploration d'un syndrome sec [5].

La fréquence des atteintes dermatologiques de la maladie systémique est rare, signalées seulement dans quelques observations ; en revanche, de nombreux cas cliniques de formes cutanées isolées ont été rapportées, de localisation essentiellement faciale mais aussi sur la face antérieure du thorax, généralement sans élévation des IgG4 sériques. Ces formes posent le problème difficile du diagnostic différentiel avec le granulome facial de Lever, la maladie de Rosai-Dorfman, l'hyperplasie angio-lymphoïde et la maladie de Kimura où une infiltration prédominante à plasmocytes IgG4 est possible.

La forte corticosensibilité des lésions est presque un critère diagnostique avec cependant des rechutes fréquentes lors de la diminution des doses : 32 % à 6 mois, 56 % à 1 an, 92 % à 3 ans. L'intérêt du PET-scan dans le suivi évolutif des lésions a récemment été signalé [6]. D'autres traitements ont été essayés : méthotrexate, ciclospo-



FIG. 1.

rine, azathioprine, bortézomib dans les pseudo-tumeurs orbitaires et les atteintes pulmonaires, tamoxifène dans les fibroses rétropéritonéales, rituximab dans les atteintes salivaires, pancréatiques, biliaires, ganglionnaires, lacrymales et aortiques.

Le thalidomide s'est révélé efficace dans deux observations d'atteinte cutanée isolée céphalique [7].

En conclusion, la maladie associée aux IgG4 n'est peut-être pas si rare, avec de nombreuses formes cliniques en fonction des localisations préférentielles. Les critères diagnostiques vont probablement évoluer car ils n'apparaissent pas très spécifiques pour identifier cette maladie par rapport aux nombreux autres diagnostics différentiels. La place des biothérapies dans l'arsenal thérapeutique mérite d'être évaluée.

Bibliographie

1. UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y *et al.* Research Program for Intractable Disease

by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*, 2012;22:1-14.

2. HERMET M, KÉMÉNY JL, GUETTROT-IMBERT G *et al.* Malaise associée aux IgG4. *Presse Med*, 2012;41:682-694.
3. AALBERSE RC, STAPEL SO, SCHUURMAN J *et al.* Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*, 2009;39:469-477.
4. EBBO M, GRADOS A, DANIEL L *et al.* Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente? Mise au point et revue de la littérature. *Rev Med Interne*, 2012;33:23-34.
5. HERMET M, ANDRÉ M, KÉMÉNY JL *et al.* Is IgG4-Related Disease a Cause of Xerostomia? A Cohort Study of 60 Patients. *Int J Rheumatol*, 2012;2012:303506.
6. EBBO M, GRADOS A, GUEDJ E *et al.* 18F-FDG PET/CT for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: A retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013 sous presse.
7. INGEN-HOUSZ-ORO S, ORTONNE N, ELHAI M *et al.* IgG4-related skin disease successfully treated by thalidomide: a report of 2 cases with emphasis on pathological aspects. *JAMA Dermatol*, 2013;149:742-747.

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

Dermatomyosite juvénile : pièges diagnostiques

D. BESSIS

Département de Dermatologie,
Hôpital Saint-Éloi, CHRU, MONTPELLIER.

Le diagnostic de dermatomyosite (DM) juvénile est avant tout clinique. La recherche de lésions cliniques par topographie (visage, extrémités, membres, tronc et muqueuse buccale) permet dans la majorité des cas de porter le diagnostic. En pratique, les signes cliniques de la DM juvénile sont proches de ceux observés au cours de la forme adulte avec cependant quelques particularités utiles à connaître.

>>> Au visage, l'érythème œdémateux, rose violacé, des paupières "en lunettes" est caractéristique (fig. 1). Il prédomine sur les paupières supérieures et peut s'étendre jusqu'à leurs bords libres. Il peut toucher également les joues (éminences malaïres), le nez en respectant la pointe et la crête, le front, les tempes et les oreilles. Le pourtour des lèvres et



FIG. 1: Érythème lilac en lunettes des paupières au cours d'une dermatomyosite juvénile.

QUESTIONS FLASH



FIG. 2 : Signe et papules de Gottron du dos des mains au cours d'une dermatomyosite juvénile.



FIG. 3 : Atteinte "en miroir" des paumes des mains au cours d'une dermatomyosite juvénile.

les sillons nasogéniens sont classiquement épargnés.

>>> Sur le dos des mains, l'atteinte cutanée est marquée par des macules érythémateuses et plus ou moins squameuses, disposées en bandes le long des gaines des tendons extenseurs et se renforçant transversalement sur les faces dorsales et latérales des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes (signe de Gottron) (**fig. 2**). Une atteinte palmaire "en miroir" n'est pas exceptionnelle chez l'enfant, à la différence de la forme adulte où elle apparaît comme évocatrice des formes de DM avec anticorps anti-MDA5 (**fig. 3**). Une atteinte cutanée psoriasiforme est fréquente sur la face d'extension des coudes et des genoux. Cet érythème s'associe fréquemment aux

mains à des papules plates, infiltrées et violines (papules de Gottron), considérées comme pathognomoniques et situées en regard du dos des articulations des doigts et sur le pourtour unguéal. Les lésions cutanées de DM des mains diffèrent de celles observées au cours du lupus érythémateux (LE) où elles prédominent sur les zones interarticulaires dorsales ou palmaires des doigts et sur les pulpes.

>>> En revanche, dans mon expérience, l'atteinte maculeuse de la face postérieure du cou, de la partie haute des épaules et de la racine des membres supérieurs (signe du "châle") semble moins fréquente qu'au cours de la forme adulte de DM. De même, l'atteinte des faces latérales des cuisses et des hanches (signe de "l'étui de revolver"), du cuir chevelu, les nécroses cutanées ou l'érythème flagellé apparaissent rares ou absents au cours de la DM juvénile.

Plusieurs signes cutanés s'observent avec prédilection au cours de la forme juvénile de la DM : hypertrichose infrapatellaire ou diffuse (**fig. 4**), télangiectasies gingivales et vascularite cutanée (**fig. 5**). L'atteinte orale est peu spéci-



FIG. 4 : Hypertrichose infrapatellaire et érythème psoriasiforme des genoux au cours d'une dermatomyosite juvénile.



FIG. 5 : Érythème livédoïde des talons, avant-pieds et orteils associé des nécroses cutanées punctiformes témoignant d'une vascularite cutanée compliquant une dermatomyosite juvénile.

fique, à type d'érythème ou de leucokératose des faces internes des joues.

Dans la pratique, après avoir éliminé des diagnostics de visage rouge comme la kératose pileaire rouge (caractère granuleux de l'érythème des joues, absence d'atteinte extrafaciale) ou la rosacée (présence de papules et de pustules, absence d'atteinte extrafaciale), le principal diagnostic différentiel se pose avec le LE de l'enfant. En pratique, en cas de doute il convient :

- de rechercher à l'interrogatoire une photosensibilité (généralement plus marquée au cours du LE) et des signes extracutanés évocateurs de LE (par exemple douleurs abdominales ou arthralgies);
- de rechercher une prise médicamenteuse potentiellement inductrice de LE (par exemple minocycline);
- un bilan standard (hémogramme, bilan hépatique et rénal, enzymes musculaires, protéinurie des 24 heures) complété d'un dosage des anticorps anti-nucléaires totaux, du complément CH50 et de ses fractions C3, C4 et des protopor-

phyrines érythropoïétiques (recherche d'une protoporphyrie érythropoïétique);
 – d'effectuer une histologie cutanée (pas toujours discriminante entre LE et DM) et une immunofluorescence directe (recherche de bande lupique);
 – d'effectuer une capillaroscopie, la présence de mégacapillaires dans ce contexte étant évocatrice de DM (rare au cours du LE).

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

Vascularites cutanées de l'enfant : purpura rhumatoïde

D. BESSIS

Département de Dermatologie,
 Hôpital Saint-Éloi, CHRU, MONTPELLIER.

Le purpura rhumatoïde (PR) est une vascularite leucocytoclasique touchant les petits vaisseaux. Il s'agit de la vascularite la plus fréquente de l'enfant. Son diagnostic reste essentiellement clinique et doit être systématiquement évoqué devant un purpura vasculaire (palpable) cutané de l'enfant (âge moyen de 6 ans). Son diagnostic repose sur l'existence d'un purpura palpable associé à au moins un des critères suivants :
 – douleurs abdominales diffuses,
 – arthrites ou arthralgies,
 – atteinte rénale (protéinurie, hématurie),
 – dépôts d'IgA en immunofluorescence directe sur biopsie cutanée.

Le purpura est toujours présent dans les formes typiques. Il s'agit de lésions purpuriques palpables, souvent pétéchiales (*fig. 1*), parfois confluant en plaques ecchymotiques (*fig. 2*). Les lésions prédominent aux membres inférieurs, mais peuvent également



FIG. 1: Purpura vasculaire au cours du purpura rhumatoïde.



FIG. 2: Forme ecchymotique de purpura vasculaire.

toucher les coudes et les avant-bras et, plus rarement, le tronc et la face. Ces lésions peuvent être associées à des macules, des papules, des plaques urticariennes, des vésicules et des œdèmes localisés (dos des mains et des pieds, visage). L'œdème aigu hémorragique est considéré comme une forme limitée de

purpura rhumatoïde (*fig. 3*). Le purpura évolue par poussées, souvent déclenché par la reprise de l'activité.

>>> Les douleurs abdominales digestives sont présentes dans 50 à 75 % des cas. Il s'agit de douleurs souvent intenses à type de coliques mais également de vomissements, ou d'hémorragies digestives hautes ou basses. L'atteinte digestive peut précéder l'atteinte cutanée de plusieurs jours à semaines. Une échographie digestive devra être réalisée en



FIG. 3: Œdème aigu hémorragique du nourrisson.

QUESTIONS FLASH

cas de signe d'appel et devra rechercher des signes échographiques d'invagination intestinale aiguë, complication non exceptionnelle.

>>> Les arthralgies ou arthrites sont présentes dans 40 à 50 % des cas, touchant électivement les genoux et les chevilles. Elles peuvent également précéder l'atteinte cutanée.

>>> L'atteinte rénale touche 40 à 50 % des patients. Elle se traduit le plus souvent par une hématurie microscopique. Une hématurie macroscopique, une protéinurie parfois minime et, plus rarement, un syndrome néphrotique et/ou une insuffisance rénale peuvent s'observer. Une protéinurie supérieure à 1 g/j, un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale conduit à pro-

poser une ponction biopsie rénale. La survenue retardée de l'atteinte rénale en moyenne 4 semaines après l'atteinte cutanée (75 à 90 % des cas) impose une surveillance par bandelette urinaire hebdomadaire en phase active de la maladie puis mensuelle à l'issue, et ce durant 1 an.

En pratique, face à un purpura palpable évoquant un purpura rhumatoïde, il convient de rechercher des signes fonctionnels et cliniques digestifs (parfois à compléter par une échographie digestive) et articulaires. Le bilan complémentaire à proposer en première intention comportera :

- un hémogramme afin d'éliminer une thrombopénie ;
- un bilan immunologique : dosage des anticorps antinucléaires totaux, ANCA,

CH50 et C3, C4, dosage des IgA sériques (augmentés dans 60 % des cas) ;

- une histologie cutanée afin d'authentifier une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux ;
- une immunofluorescence directe en peau lésée à la recherche de dépôts péri-vasculaires d'IgA ;
- une évaluation de la fonction rénale : urée, créatinine, culot urinaire et protéinurie des 24 heures ;
- une sérologie streptococcique et un prélèvement bactériologique de gorge (identification de streptocoque bêta-hémolytique dans 10 à 30 % des cas).

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