

Quand penser à des aphtes syndromiques ?

S. GEORGIN-LAVIALLE

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires adultes, Service de Médecine interne, Hôpital Tenon, PARIS.

Les aphtes sont des ulcérations muqueuses douloureuses, siégeant généralement dans la bouche, mais parfois dans la région génitale. L'aphtose est définie par des poussées récidivant au moins 4 fois par an. Elle peut être uni ou bipolaire, aiguë/récurrente ou chronique. L'aphtose est souvent idiopathique, parfois associée à des affections gastro-intestinales (maladie cœliaque, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn), des déficiences nutritionnelles (fer, folates...), des désordres immunitaires (infection par le virus de l'immunodéficience acquise, neutropénies) et des syndromes rares. Parmi ces syndromes figurent des maladies auto-inflammatoires.

Les maladies auto-inflammatoires sont des maladies dans lesquelles l'immunité innée est dérégulée. Certaines de ces maladies sont associées à des mutations de gènes de l'immunité innée: on parle alors de maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques; s'il n'y a pas de gène connu, on parle de MAI polygéniques. Les patients avec MAI présentent des poussées volontiers récurrentes de symptômes cutanés, digestifs, articulaires, le plus souvent avec de la fièvre et de l'inflammation sanguine. Il n'y a pas

de germe retrouvé ni d'auto-anticorps, d'où le nom "auto-inflammatoires" par opposition aux maladies auto-immunes. Ces maladies débutent le plus souvent très tôt dans l'enfance et sont caractérisées par des cas similaires familiaux et des épisodes récurrents stéréotypés chez un même patient. Des aphtoses syndromiques peuvent se rencontrer au cours des MAI suivantes:

1. Parmi les MAI polygéniques

>>> **La maladie de Behçet** est une vasculite inflammatoire, chronique, dont l'expression principale est une aphtose bipolaire récidivante [1]. C'est la plus fréquente des causes syndromiques d'aphtose et elle est bien connue des dermatologues.

>>> **Le syndrome MAGIC** est une entité rare qui associe des signes de polychondrite atrophiante (avec atteinte des oreilles au premier plan) à ceux d'une maladie de Behçet avec aphtes buccaux récidivants au premier plan [2]. Les patients peuvent également présenter des aphtes génitaux, une polyarthrite, d'autres chondrites, une conjonctivite, une pseudo-folliculite, des thromboses et des uvéites.

>>> **Le syndrome de Marshall** (ou PFAPA) est l'une des causes les plus fréquentes des fièvres récurrentes en pédiatrie; l'acronyme PFAPA signifie "Periodic fever, aphtous stomatitis pharyngitis, adenitis" [3]. Ce syndrome associe des poussées fébriles récurrentes périodiques, environ une fois par mois,

avec pharyngite, aphtes buccaux, adénopathies cervicales et parfois céphalées et douleurs abdominales pendant 3 à 7 jours. En théorie, les signes disparaissent à l'adolescence, mais des cas chez l'adulte ont été décrits.

2. Parmi les MAI monogéniques

>>> **Les cryopyrinopathies** (mutation *NLRP3*) sont un spectre de maladies rares associées à des mutations du gène *NLRP3* qui code l'inflammasome NLRP3. Les patients présentent depuis l'enfance des épisodes récurrents de fièvre avec urticaire au froid, arthromyalgies et, parfois, conjonctivite, surdité, céphalées, méningite aseptique et aphtes buccaux [4]. Cette maladie est de transmission autosomique dominante. La forme la moins grave est l'urticaire familiale au froid, la forme intermédiaire le syndrome de Muckle-Wells et la forme la plus grave le syndrome CINCA (syndrome chronique infantile, cutané, neurologique et articulaire). Les inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL1) ont une efficacité spectaculaire dans cette maladie.

>>> **Le déficit en mévalonate kinase** (mutation *MVK*) est une maladie de transmission autosomique récessive très rare qui entraîne des poussées de fièvre récurrentes durant 3 à 7 jours débutant très tôt dans la vie avec aphtes buccaux, éruption polymorphe, arthromyalgies, douleurs abdominales et diarrhée, céphalées, adénopathies cervicales douloureuses et réactions vaccinales exagérées [5].

>>> **La fièvre méditerranéenne familiale** (mutation *MEFV*) est la plus fréquente des MAI monogéniques (5 à 10 000 cas en France). Elle touche les populations originaires du pourtour méditerranéen. Sa transmission est autosomique récessive et il existe souvent d'autres cas dans la famille. Les patients présentent depuis leur enfance des épisodes de fièvres récurrentes avec des douleurs abdominales et thoraciques au premier plan, parfois des arthromyalgies, des pseudo-érysipèles

Quel(le)s sont les maladies/syndromes ci-dessous qui peuvent se révéler par des aphtes ?

A	La maladie de Behçet.
B	La fièvre méditerranéenne familiale.
C	Les cryopyrinopathies.
D	Le syndrome PFAPA.
E	Le syndrome MAGIC.
<i>Toutes les réponses sont correctes => A, B, C, D, E.</i>	

QUESTIONS FLASH

des chevilles [6, 7]. L'inflammation chronique peut se compliquer d'amylose inflammatoire. Les adultes présentent volontiers des aphtes en crise.

>>> **Le déficit en protéine A20** (mutation *TNFAIP3*) est une entité très rare, décrite chez des patients présentant des Behçet familiaux et associant aphtose buccale récidivante, baisse d'acuité visuelle par vasculite rétinienne, abcès cutanés axillaires et un test de pathergie positif [8].

>>> **Le déficit en *NLRP12*** (mutation *NLRP12*) est une entité rare avec une vingtaine de cas décrits à ce jour chez des patients de toutes origines. La maladie a une transmission autosomique dominante. Elle débute dans l'enfance et entraîne des poussées récurrentes de fièvre mensuelle durant 4 jours en moyenne avec des symptômes déclenchés par le froid (comme l'urticaire, les arthromyalgies, les douleurs abdominales et parfois céphalées), des aphtes buccaux, des adénopathies cervicales et une surdité [9].

Au total, ces causes rares d'aphtose doivent être recherchées à l'interrogatoire, surtout en cas de début précoce dans la vie et d'évolution par crises récidivantes stéréotypées (en durée et fréquence). Il faut toujours rechercher des antécédents similaires familiaux. Dans ces maladies auto-inflammatoires, il y a toujours un syndrome inflammatoire biologique en poussée. Le traitement des aphtes d'origine syndromique (génétique) repose sur la colchicine et les biothérapies anti-IL1 et anti-TNF α . Les mécanismes physiopathologiques découverts dans ces maladies génétiques rares nous permettront peut-être de mieux comprendre et soigner les autres causes d'aphtes récidivants.

Bibliographie

1. ALPSOY E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and

management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*, 2016;43:620-632.

2. KANEKO Y, NAKAI N, KIDA T *et al*. Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome: Case Report and Review of the Published Work. *Indian J Dermatol*, 2016; 61:347.
3. 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. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:1125-1129.
4. KUEMMERLE-DESCHNER JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*, 2015;37:377-385.
5. GALEOTTI C, GEORGIN-LAVIALLE S, SARRABAY G *et al*. [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*, 19 sept 2016. pii: S0248-8663(16)30533-1. [Epub ahead of print]
6. GRATEAU G. [Familial Mediterranean fever and other hereditary recurrent inflammatory diseases]. *Press Med*, 1983, 2005;34:907.
7. PADEH S, BERKUN Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*, 2016;28: 523-529.
8. ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ DM *et al*. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
9. JÉRŪ I, DUQUESNOY P, FERNANDES-ALNEMRI T *et al*. Mutations in *NALP12* cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105:1614-1619.

Conduite à tenir devant un syndrome de Sweet

S. GEORGIN-LAVIALLE

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires adultes, Service de Médecine interne, Hôpital Tenon, PARIS.

Le syndrome de Sweet, ou dermatose neutrophilique aiguë fébrile, est une éruption cutanée rare, caractérisée par l'apparition brutale de plaques ou nodules sur la peau dans un contexte fébrile et accompagnée d'un syndrome inflammatoire biologique (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiliques, élévation de la CRP). Une biopsie cuta-

née est indispensable pour affirmer le diagnostic et montre un infiltrat neutrophilique dermique dense sans vascularite leucocytoclasique. Un bilan étiologique est nécessaire. Compte tenu de la fièvre, on élimine une infection, puis les causes connues comme les hémopathies, les cancers, certains médicaments et les rares causes génétiques. Enfin, il arrive parfois qu'aucune étiologie ne soit retrouvée : on parle alors de syndrome de Sweet idiopathique.

Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes. D'autres traitements non spécifiques sont parfois efficaces comme la dapsone. Lorsqu'une cause précise est trouvée, un traitement étiologique est nécessaire.

Il existe des causes génétiques rares de syndrome de Sweet qui font partie des maladies auto-inflammatoires. Les maladies auto-inflammatoires d'origine génétique sont des maladies impliquant des mutations de gènes de l'immunité innée. Les patients présentent des symptômes cutanés, digestifs, articulaires, le plus souvent avec de la fièvre et de l'inflammation sanguine évoluant par poussées. Il n'y a pas de germe retrouvé ni d'auto-anticorps, d'où le nom "auto-inflammatoire" par opposition aux maladies auto-immunes.

Ces maladies débutent le plus souvent très tôt dans l'enfance et sont caractérisées par des cas similaires familiaux et des épisodes récurrents stéréotypés chez un même patient. Des dermatoses neutrophiliques (DN) associées à des maladies auto-inflammatoires monogéniques (par mutation d'un gène) ont été décrites en association avec les mutations des gènes suivants :

>>> **Gène *LIPN2*** : il est responsable du syndrome de Majeed, de transmission autosomique récessive, qui associe des ostéomyélites chroniques récurrentes multifocales, une anémie congénitale avec dysérythropoïèse et des épisodes

de dermatose neutrophilique. Les anti-interleukine 1 (anti-IL1) de type anakinra sont efficaces dans cette entité.

>>> **Gène MEFV** (le même que celui qui est muté dans la fièvre méditerranéenne familiale) codant la protéine pyrine : des mutations dans l'exon 2 ont été retrouvées dans des familles européennes et méditerranéennes qui présentaient une DN récurrente avec arthromyalgies, arthrite aseptique, cardiomyopathie, sérite. Ce syndrome, de transmission autosomique dominante, a été nommé PAAND (pour *Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*) [1]. Les inhibiteurs de l'IL1 sont efficaces chez ces patients.

Des syndromes auto-inflammatoires monogéniques rares sont également associés à des infiltrats neutrophiliques bien qu'ils ne soient pas à proprement parler des syndromes de Sweet. Il semble intéressant de les décrire ici, car ces découvertes sont très récentes.

>>> **Gène PSTPIP1** : un spectre de maladies est associé à des mutations de ce gène et associe des arthrites aseptiques, du *Pyoderma gangrenosum* et de l'acné (syndrome PAPA) ; lorsqu'il y a de l'hidrosadénite suppurée, on parle de syndrome PASH ou PAPASH [2, 3]. Ainsi, des mutations de ce même gène à différents endroits induisent des signes cliniques différents. Les patients présentent des taux élevés de protéines sériques de la famille MRP8 et 14. Les biothérapies peuvent être efficaces comme les anti-IL1 et les anti-TNF α .

>>> **Gène NCSTN** (codant la nicastrine) : des patients avec une fièvre récurrente associée à de l'hidrosadénite suppurée dans une maladie autosomique dominante ont été décrits récemment [4].

>>> **Gène OTULIN** : deux équipes ont très récemment publié la découverte de mutations dans un gène intervenant dans l'ubiquitination des protéines et codant l'otuline. La transmission est autosomique récessive et les patients ont une maladie démarrant très tôt dans la vie (avant l'âge de 6 mois) avec fièvre, dermatose neutrophilique, diarrhée et arthromyalgies. Les anti-TNF α sont plus efficaces que les anti-IL1.

Au total, ces causes rares de syndrome de Sweet doivent être recherchées à l'interrogatoire, surtout en cas de début précoce dans la vie. Le traitement des Sweet d'origine syndromique (génétique) repose sur les biothérapies anti-IL1 et anti-TNF α . Les mécanismes physiopathologiques découverts dans ces maladies génétiques rares nous permettront peut-être de mieux comprendre et soigner les autres syndromes de Sweet.

Bibliographie

1. MASTERS SL, LAGOU V, JÉRU I *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*, 2016;8:332ra45.
2. HOLZINGER D, ROTH J. Alarming consequences - autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. *Curr Opin Rheumatol*, 2016; 28:550-559.

3. MARZANO AV, CECCHERINI I, GATTORNO M *et al.* Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine* (Baltimore), 2014;93:e187.
4. FARAJI ZONOZ M, SABBAGH-KERMANI F, FATTAHI Z *et al.* Whole Genome Linkage Analysis Followed by Whole Exome Sequencing Identifies Nicastrin (NCSTN) as a Causative Gene in a Multiplex Family with γ -Secretase Spectrum of Autoinflammatory Skin Phenotypes. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1283-1286.

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

Quel bilan et quel suivi pour le purpura rhumatoïde en 2016 ?

M. PIRAM

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

Le purpura rhumatoïde (ou vascularite à IgA) est, dans les pays occidentaux, la vascularite systémique la plus fréquente de l'enfant, avec une incidence estimée entre 20 à 30/100 000 enfants de moins de 16 ans. Typiquement, il s'agit d'enfants entre 3 et 12 ans qui présentent un purpura infiltré déclive associé à une atteinte articulaire et/ou digestive, et/ou rénale. Une orchite peut parfois compléter le tableau chez le garçon. Chez l'enfant, lorsque la présentation est typique, le seul examen indispensable est la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie ou d'une protéinurie.

Chez l'adulte, la maladie est plus rare, avec une incidence estimée entre 0,8 à 1,8/100 000 adultes [1]. Dans cette dernière tranche d'âge ou en cas d'atypie chez l'enfant, des examens complémentaires sont nécessaires afin d'éliminer

Quelles sont les affirmations exactes parmi les suivantes concernant la prise en charge du syndrome de Sweet ?	
A	Une biopsie cutanée est indispensable pour affirmer le diagnostic.
B	Une fièvre élevée et un syndrome inflammatoire biologique sont volontiers associés.
C	Un bilan étiologique est nécessaire afin d'éliminer une néoplasie ou une infection.
D	Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes.
E	On trouve toujours la cause.
<i>Vrai : A, B, C, D, Faux : E.</i>	