

## QUESTIONS FLASH

métastases), à une anomalie métabolique (cheiroarthropathie diabétique, porphyrie cutanée tardive);

– les SS secondaires à l'exposition à des agents exogènes (médicaments, composants chimiques, solvants, silice, radiothérapie, fibrose systémique néphrogénique après injection de gadolinium);  
– mais aussi : la GVH cutanée chronique sclérodermiforme, le rhumatisme fibroblastique, le syndrome hyperIgG4, diverses génodermatoses.

Un groupe d'experts européens vient d'établir des recommandations sur différentes maladies sclérosantes de la peau, à paraître prochainement. Ainsi, une classification actualisée des morphées distingue les formes localisées, généralisées, linéaires, profondes, mixtes et la fasciite de Shulman. Le traitement des morphées sévères repose sur la corticothérapie générale, le méthotrexate ou l'association des deux.

Les nouveaux critères de classification de la sclérodermie systémique mettent les signes dermatologiques à l'honneur : sclérodactylie, télangiectasies et ulcérations ou cicatrices pulpaire [1]. Les anticorps anti-Scl-70 sont associés aux formes cutanées diffuses, les anti-centromères aux formes cutanées limitées et les anticorps anti-ARN polymérase III sont corrélés à la crise rénale, à une atteinte cutanée plus sévère, et constituent un marqueur indépendant d'association aux cancers [2, 3].

Le POEMS est un syndrome paranéoplasique rare dû à une prolifération plasmocytaire monoclonale. Les nouveaux critères diagnostiques incluent obligatoirement la neuropathie périphérique et la prolifération plasmocytaire monoclonale, et au moins un critère majeur (parmi VEGF élevé, maladie de Castleman et lésions osseuses condensantes) et un critère mineur (parmi organomégalie, œdèmes, endocrinopathie, atteinte cutanée, œdème papillaire et thrombocytose/polyglobulie) [4].

Le rhumatisme fibroblastique est caractérisé par une polyarthrite érosive, une sclérodactylie, des nodules cutanés, un syndrome de Raynaud et une fasciite palmaire. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération fibroblastique, avec une différenciation myofibroblastique ( $\alpha$ -SMA) en immunohistochimie.

Le scléromyxœdème se caractérise par une accumulation de mucine dans le derme et une atteinte systémique, dans le cadre d'une gammopathie monoclonale. Les immunoglobulines polyvalentes représentent le traitement de première intention (2 g/kg/mois pendant 6 mois) avec une efficacité sur les signes cutanés et extra-cutanés et un excellent profil de tolérance.

Au total, un interrogatoire minutieux, un examen clinique précis et quelques examens complémentaires ciblés (capillaroscopie, auto-anticorps) permettent de s'orienter devant une atteinte cutanée sclérodermiforme.

### Bibliographie

1. VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1747-1755.
2. TERRAS S, HARTENSTEIN H, HÖXTERMANN S *et al.* RNA polymerase III autoantibodies may indicate renal and more severe skin involvement in systemic sclerosis. *Int J Dermatol*, 2016;55:882-885.
3. SHAH AA, HUMMERS LK, CASCIOLA-ROSEN L *et al.* Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:1053-1061.
4. DISPENZIERI A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2015;90:951-962.

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

## L'urticaire chronique en 10 questions

A. DU-THANH

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Éloi, MONTPELLIER.

### 1. L'urticaire chronique est-elle fréquente ?

L'urticaire chronique (UC) touche jusqu'à 1,8 % de la population générale, dont une majorité de femmes (2/3) sans qu'un rôle des hormones sexuelles ait pu être mis clairement en évidence. La proportion de patients qui ne consultent pas est sans doute importante, faute de prise en charge réputée efficace jusqu'à présent. De nombreux efforts de communication sur la maladie ont été récemment mis en œuvre, parfois avec le soutien de l'industrie pharmaceutique : création d'une association de patients en 2015, Journée Mondiale de l'Urticaire (JMU) le 1<sup>er</sup> octobre depuis 2014.

L'UC ne doit pas être confondue avec l'urticaire aiguë, qui peut toucher 1 français sur 5 au moins une fois au cours de sa vie et qui est liée à une histamino-libération non spécifique le plus souvent. Enfin, l'urticaire chronique intermittente (autrefois urticaire aiguë récidivante !) est la seule à nécessiter un bilan allergologique à la recherche d'une exposition ponctuelle à des facteurs déclenchants.

### 2. Quelle est la durée moyenne d'une urticaire chronique ?

Environ 3 à 5 ans, mais une proportion non négligeable de patients peuvent être atteints pendant plus de 10, voire 20 ans. Les facteurs de risque d'urticaire chronique prolongée sont :

– la sévérité évaluée par des scores cliniques d'activité (il n'existe pas de marqueurs biologiques validés de sévérité ou pronostiques);

- le caractère inductible (urticaire dite physique) isolé ou associé à une forme spontanée;
- la présence exclusive ou associée d'angioédèmes.

### 3. Comment et pourquoi distinguer urticaire chronique spontanée et inductible ?

*Stricto sensu*, l'urticaire chronique inductible doit obligatoirement et systématiquement être déclenchée par l'exposition à un même facteur (physique le plus souvent : froid, effort, contact avec l'eau, exposition solaire, etc.) tandis que l'urticaire chronique spontanée (UCS) se manifeste très fréquemment par des crises présentes dès le matin au réveil.

Outre le caractère pronostique de la présence d'une urticaire inductible (*cf. question 2*), les conseils d'éviction du facteur déclenchant seront essentiels pour la prise en charge et le bilan "étiologique" peut être spécifique à certaines urticaires chroniques inductibles (urticaire au froid, par exemple). Cependant, de nombreuses urticaires chroniques spontanées se voient aggravées par des facteurs physiques (friction, chaleur, effort en particulier), sans caractère systématique, tandis que certains patients souffrent d'une UC spontanée et d'une UC inductible, par exemple un dermographisme.

### 4. Quel bilan paraclinique réaliser dans l'urticaire chronique ?

Selon les recommandations internationales de 2013 [1], le bilan minimum en l'absence de point d'appel clinique ne comporte que NFS et CRP. De nombreux auteurs continuent de rechercher des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et anti-TG). De plus, dans les urticaires inductibles, les tests "physiques" doivent être réalisés en consultation spécialisée, selon des protocoles validés [2]. L'urticaire au froid fait l'objet

d'un bilan spécifique. Devant des angioédèmes isolés, un dosage du C1 inhibiteur est nécessaire pour déterminer un éventuel déficit acquis ou héréditaire (angioédème bradykininergique).

### 5. Quels sont les principaux diagnostics différentiels de l'urticaire chronique ?

La présence de signes extracutanés doit faire rechercher une vascularite urticaire à la biopsie cutanée avec immunofluorescence directe (IFD) : fièvre, arthralgies, douleurs abdominales, syndrome inflammatoire biologique. À noter que 10 à 16 % des patients avec une authentique UC ont des manifestations à type d'épigastalgies et d'arthralgies. Les urticaires au froid atypiques doivent faire évoquer une cryopyrinopathie héréditaire.

La présentation sous forme d'angioédèmes isolés récurrents doit faire rechercher une origine bradykininergique : antécédents familiaux, violentes douleurs abdominales associées, prise d'IEC/sartans/gliptines/inhibiteurs de mTOR, hémopathies/maladie auto-immune.

### 6. Comment évaluer la sévérité de l'urticaire chronique en l'absence de lésions le jour de la consultation ?

Des scores d'activité et de contrôle de la maladie spécifiques sont disponibles sur le site internet de la Société Française de Dermatologie (SFD), à remplir par le patient, ainsi que le DLQI. Ils sont particulièrement utiles si l'on envisage d'utiliser un traitement de deuxième ligne.

### 7. Quels antihistaminiques prescrire et à quelle posologie ?

Uniquement des antihistaminiques de 2<sup>e</sup> génération, dont on augmente la posologie si besoin jusqu'à 4 cp de la même DCI par jour (mieux que plusieurs DCI

différentes associées) ; il convient de modifier au moins une fois la DCI en cas d'échec avant d'envisager une 2<sup>e</sup> ligne. Cette dernière n'est nécessaire que dans 10 à 20 % des cas, pourvu que l'on adopte une posture rassurante et que l'on prodigue les bons conseils (*cf. question 10*). L'augmentation de posologie des antihistaminiques de 2<sup>e</sup> génération est uniquement un consensus d'experts, mais elle fait actuellement l'objet d'un PHRC (LEVURE-PLUS : 1 lévécétirizine versus 4/j).

### 8. La corticothérapie orale a-t-elle une indication dans l'urticaire chronique ?

Non, elle serait responsable d'une résistance aux antihistaminiques et d'une corticodépendance, mais elle est proposée ponctuellement dans les recommandations 2013, surtout à l'attention des pays dans lesquels les traitements de 2<sup>e</sup> ligne ne sont pas disponibles.

### 9. Quelles "astuces" utiliser en consultation pour améliorer la prise en charge de cette maladie chronique ?

On pourra s'aider de la fiche d'information de la SFD qui mentionne le mastocyte "fragile" et l'absence de cause allergique, du site grand public de la SFD, du site de l'association de patients atteints d'UCS et du site de la JMU.

### 10. Comment choisir le traitement de 2<sup>e</sup> ligne : montélukast, ciclosporine, méthotrexate, omalizumab ?

L'introduction d'un traitement de 2<sup>e</sup> ligne doit être clairement justifiée par l'absence d'amélioration des scores d'activité et de contrôle de la maladie après un intervalle de temps raisonnable à 4 cp d'antihistaminiques par jour bien tolérés (en pratique 1 mois).

Le montélukast peut être associé aux antihistaminiques à posologie augmentée, le

## QUESTIONS FLASH

soir au coucher (risque de somnolence), et serait particulièrement utile chez le patient atopique, mais il n'y a pas d'étude de bon niveau évaluant son efficacité.

L'évaluation du méthotrexate fait actuellement l'objet d'un PHRC (MUCIS) mais n'a pas d'indication dans les recommandations 2013, au contraire de la ciclosporine qui est pourtant rarement employée en pratique. D'autres molécules ont été utilisées sans aucun niveau de preuve : hydroxychloroquine, dapsone, salazopyrine, colchicine, etc.

L'omalizumab est indiqué et remboursé à 300 mg/4 semaines en sous-cutané dans l'UC spontanée uniquement, après des études pivot (ASTERIA, GLACIAL) menées sur plusieurs centaines de patients. Il est à PIH (prescription initiale hospitalière), en association exclusivement avec des antihistaminiques, sans mention de leur posologie. Sa prescription fait l'objet d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dans certains centres en raison de son coût.

### Bibliographie

- ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014;69:868-887.
- MAGERL M, ALTRICHTER S, BORZOVA E *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 2016;71:780-802.

L'auteure a déclaré avoir bénéficié d'une prise en charge pour des frais de congrès par Novartis et avoir une activité ponctuelle de consultante pour Novartis.

## Quels sont les examens complémentaires de débrouillage et leur pertinence en cas de suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe ?

C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Devant une suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe, la clinique est primordiale, les différents auto-anticorps venant uniquement conforter le diagnostic clinique ou orienter le pronostic.

### Anticorps anti-noyaux

La technique de référence encore couramment pratiquée est une technique d'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat des cellules tumorales de carcinome laryngé dites cellules HEp-2 ou, plus rarement, des coupes de foie de rat. L'aspect de la fluorescence est un élément d'orientation suggestif de la spécificité des anticorps détectés, en sachant qu'il existe une grande variabilité selon la technique et la lecture. Théoriquement, le seuil de positivité est déterminé par chaque laboratoire. En pratique, seuls les taux > 1/160 sont pris en considération. Ils ont une valeur diagnostique faible, pouvant être observés chez 6 % des sujets normaux, 8,2 % des femmes, 3,7 % des hommes, 35 % des apparentés du 1<sup>er</sup> degré d'un sujet atteint de lupus systémique et 20 % des sujets de plus de 60 ans.

Les anticorps anti-DFS70 sont les plus fréquents des anticorps anti-noyaux observés chez les sujets sains sans aucune signification pathologique. En

présence d'anticorps anti-noyaux, il faut rechercher dans un premier temps un médicament inducteur (**tableau I**); les anticorps sont alors à un taux variable, disparaissant à l'arrêt du traitement. Les anticorps anti-histones ne sont plus recherchés car non spécifiques; ils ne sont plus considérés comme des marqueurs de lupus induit. Certaines infections, notamment virales, peuvent également induire transitoirement des

- Antiarythmiques : quinidine, (procaïnamide)
- Antibiotiques : minocycline, isoniazide
- Anticonvulsifs : carbamazépine, phénytoïnes
- Antihypertenseurs :  $\beta$ -bloquants, (hydralazine), captopril,  $\alpha$ -méthyl dopa
- Anti-inflammatoires : sulfasalazine, (D-pénicillamine)
- Antipsychotiques : chlorpromazine
- Antithyroïdiens : PTU
- Biothérapies : anti-TNF $\alpha$ , IL2, IFN $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$
- Hypocholestérolémiants : fénofibrate, statines

TABLEAU I : Principaux médicaments inducteurs d'anticorps anti-noyaux.

Maladies	% de positivité
Lupus systémique	99 %
Lupus induit	95-100 %
Lupus subaigu	60-80 %
Lupus chronique	4-63 %
Connectivite mixte	95-100 %
Sclérodémie	95 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	75 %
Polyarthrite rhumatoïde	50-75 %
Dermatomyosite	50 %
Thyroïdite de Hashimoto	15 %

TABLEAU II : Principales maladies associées à la présence d'anticorps anti-noyaux.