

# **Université de Poitiers**

## **Faculté de Médecine et Pharmacie**

**ANNEE 2013**

**Thèse n°**

### **THESE**

#### ***POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE***

**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 03 décembre 2013 à Poitiers  
par **Monsieur Vincent Rigaud**

**Dermatose neutrophilique révélant une Maladie périodique**

### **Composition du Jury**

**Président** : Monsieur le Professeur Gérard Guillet

**Membres** :

Monsieur le Professeur Pierre Levillain

Monsieur le Professeur Jean-Claude Lecron

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Ewa Wierzbicka-Hainaut



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



*Le Doyen,*

Année universitaire 2012 - 2013

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation  
(détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre)
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOU Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

***Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers***

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

***Professeur des universités de médecine générale***

GOMES DA CUNHA José

***Professeur associé des disciplines médicales***

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

***Maîtres de Conférences associés de Médecine générale***

BINDER Philippe  
BIRAULT François  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VALETTE Thierry

***Professeur certifié d'Anglais***

DEBAIL Didier

***Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine***

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

***Professeurs émérites***

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

***Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires***

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONToux Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Gérard Guillet qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse, pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail et le temps qu'il y a consacré. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Ewa Wierzbicka, pour la gentillesse et la patience qu'elle a manifesté à mon égard durant cette thèse, pour la richesse de ses conseils et sa disponibilité.

A Messieurs les Professeurs Pierre Levillain et Jean-Claude Lecron, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans mon jury.

A mes frères Paul, Xavier, et François, pour leur amour et leur soutien.

A mes parents, Maylis et Jean, pour leur amour, leur écoute et leur générosité.

A mes enfants, Aïnoa, Peïo et Iban, pour leur amour, leur joie de vivre et les sourires qu'ils m'apportent au quotidien.

Enfin à mon épouse Eglantine, pour son amour, sa compréhension, son réconfort, son humour et sa volonté.

# Plan

|                                   |         |
|-----------------------------------|---------|
| Introduction                      | page 8  |
| Observation clinique              | page 10 |
| Rappels sur la maladie périodique | page 19 |
| Données de la littérature         | page 29 |
| Les maladies neutrophiliques      | page 36 |
| Discussion                        | page 40 |
| Conclusion                        | page 44 |
| Bibliographie                     | page 46 |

## Abréviations

ASC/PYCARD Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain

AA protéine amyloïde sérique A

AAN anticorps anti nucléaires

CARD caspase recruitment domain

CD cluster de différenciation

CRP protéine c réactive

DAMP danger associated molecular patterns

DDF death domain fold

EMG électromyogramme

FR facteur rhumatoïde

GB globules blancs

HAS haute autorité de santé

HES Hématéine-Eosine-Safran

Ig Immunoglobuline

IL interleukine

INF interféron

MEFV Mediterranean fever

NALP Natch domain leucine rich repeat and PYD-containing protein

NFS numération formule sanguine

NF- $\kappa$ B nuclear factor-kappa B

NLR NOD-like receptors

PAMP pathogen associated molecular patterns

PCT pro calcitonine

PCR polymerase chain reaction

PNN polynucléaires neutrophiles

PYD domaine pyrine

SAA sérum amyloïde A

TLR toll-like receptors

TNF facteur de nécrose tumorale

TPHA Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

VDRL Venereal Disease Research Laboratory

VHB virus de l'hépatite B

VHC virus de l'hépatite C

VIH virus de l'immunodéficience humaine

VS vitesse de sédimentation

## Introduction

La Maladie périodique ou fièvre familiale méditerranéenne est présente depuis près d'un siècle dans la littérature. Elle est probablement la plus connue et la plus fréquente des maladies inflammatoires récurrentes héréditaires dites auto-inflammatoires. Ce nom d'auto-inflammatoire a été créé pour caractériser un groupe de pathologies liées à un déficit de l'immunité innée (première réponse immunologique non spécifique) par analogie aux maladies auto-immunes liées à un déficit de l'immunité acquise. Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive répandue dans les populations du bassin méditerranéen liée à des mutations du gène MEFV. Ces dernières entraînent un dérèglement du système immunitaire inné. Cette anomalie se situe principalement au niveau des polynucléaires neutrophiles et des monocytes et se traduit par la sécrétion anormale de certaines cytokines comme IL1 $\beta$ , IL6, IL18 et TNF $\alpha$ , qui entraîne une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP, SAA...), responsables des signes clinico biologiques de la maladie. Les manifestations cliniques sont paroxystiques, principalement de localisation articulaire, abdominale, thoracique, musculaire ou cutanée. Les crises durent quelques jours suivies d'une période de latence variable. Le pronostic est dominé par l'amylose secondaire du fait de la gravité de la néphropathie. Le traitement de référence est la colchicine aussi bien en curatif qu'en préventif.

On rapporte dans notre observation un cas atypique de maladie périodique. En effet sur le plan clinique, on note un tableau d'atteinte mono-organique, la peau, sans fièvre ni altération de l'état général. Les lésions cutanées ne sont pas évocatrices de la maladie, car lointaines du pathognomonique pseudo-érysipèle. On observe un syndrome de chevauchement entre pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet et pustulose aseptique. Au niveau histologique, on se retrouve au cœur du concept de dermatose neutrophilique. Ces différents éléments posent également la question de la physiopathologie de ces lésions abordant la notion d'inflammasome. Enfin sur le plan génétique, le patient présente une atteinte cutanée sévère bien qu'il soit hétérozygote.

Dans un premier temps, on exposera l'observation clinique suivie d'un rappel sur la maladie périodique. On effectuera ensuite une revue de la bibliographie concernant les manifestations dermatologiques atypiques de la fièvre méditerranéenne. Enfin on discutera de l'originalité de notre cas sur le plan clinique, histologique et génétique.

## **Observation**

Un homme de 43 ans a été hospitalisé dans le service de dermatologie du CHU de Poitiers pour des lésions cutanées évoluant depuis six semaines. Il n'a pas été noté d'épisode fébrile, aucune autre manifestation clinique associée. La séméiologie a donc été exclusivement cutanée.

Dans ses antécédents on a retrouvé un psoriasis cutané peu sévère traité et bien contrôlé par DAIVOBET<sup>®</sup> (Bétaméthasone dipropionate et calcipotriol monohydrate), et une insuffisance veineuse.

## **Clinique**

Lors de notre examen dans le service de dermatologie, on a constaté que les lésions initialement décrites comme des placards inflammatoires, croûteux et sensibles ont lentement évolué au cours des semaines.

On a ainsi noté au niveau des cuisses plusieurs lésions ulcérées, profondes, douloureuses, à fond fibrino nécrotique, cernées très largement par un halo érythémateux et un écoulement trouble mais non purulent (photo 1).

On a également observé deux lésions érythémateuses non ulcérées au niveau du pied droit et du poignet droit (photo 2).

Le reste de l'examen a retrouvé un bon état général, avec de bonnes constantes : une tension artérielle à 130/70, une fréquence cardiaque à 78/min, une température à 37,2°C. On n'a pas retrouvé d'adénopathie, de manifestation articulaire ou abdominale.

Photo 1 : lésions ulcérées, profondes, à fond fibrino nécrotique, cernées très largement par un halo érythémateux du membre inférieur gauche.



Photo 2 : lésion érythémateuse non ulcérée du poignet droit.



Devant l'aspect atypique de ces lésions le patient a été réinterrogé sur son histoire afin d'apporter des éléments à notre recherche étiologique. Ce dernier a alors rapporté qu'il avait eu « la périodique » et qu'il avait été traité par COLCHICINE pour des accès fébriles et arthralgies il y a une dizaine d'années. Il se rappelle également qu'une étude génétique a été réalisée à l'époque pour son frère et sa sœur.

## **Biologie**

- NFS GB 11200 PNN 7250 puis GB 7600 PNN 4350 sous Colchicine
- CRP 42 PCT négative puis CRP 21 et PCT négative sous Colchicine
- Hémocultures négatives
- Prélèvements locaux bactériologiques négatifs
- VS 24
- Fibrinogène 5.6
- sérologies TPHA-VDRL VIH VHB VHC négatives
- chromatographie des acides organiques : absence d'acide mévalonique
- dosage des IgD normal
- FR négatif, AAN 1/100 faible, moucheté
- le reste du bilan glycémie, ionogramme, bilan hépatique normal

## **Histologie**

Nous avons effectué cinq biopsies : la première au niveau de la face postéro externe de la cuisse gauche, les deux suivantes au niveau de la face antérieure de la cuisse gauche et les deux dernières au niveau de la face antérieure de la cuisse droite. La coloration est à l'HES.

➤ face postéro externe de la cuisse gauche :

L'épiderme est discrètement spongiotique et acanthosique.

Le derme est le siège d'une fibrose qui s'étend du derme papillaire au derme réticulaire. On note l'existence d'une péri folliculite dont l'infiltrat inflammatoire est polymorphe. Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat inflammatoire mono nucléé modéré diffus. On retrouve cet infiltrat plus profondément autour de veines ectasiques. (photo 3)

➤ face antérieure de la cuisse gauche :

On observe un épiderme acanthosique et parakératosique.

Dans le derme, on note un infiltrat inflammatoire polymorphe composé de plasmocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, lymphocytes, et quelques mastocytes. Cet infiltrat se situe surtout autour des vaisseaux mais aussi autour des annexes pilosébacées jusqu'au contact de l'hypoderme. Les veines sont ectasiques. L'infiltrat est majoritairement composé de plasmocytes, (photo 4) exprimant le CD 138. Les chaines Kappa et Lambda sont exprimées par moins de 50% des plasmocytes. Le derme est le siège d'une élastose.

A noter l'importance de la fibrose dermique.

➤ face antérieure de la cuisse droite :

L'épiderme est acanthosique et le siège de pustules intra-épidermiques. (photos 5 et 6). On note de nombreux polynucléaires neutrophiles en exocytose dans toute l'épiderme.

Dans le derme, on retrouve un infiltrat inflammatoire composé principalement de polynucléaires neutrophiles dans le derme superficiel et principalement de lymphocytes et plasmocytes dans le derme profond. Cet infiltrat est de localisation périanexielle et périvasculaire (photo 6). Il se retrouve également à proximité de l'hypoderme. Les vaisseaux ont une paroi épaissie. Le derme est le siège d'une importante fibrose.

Il n'a pas été observé de biréfringence dichroïque ou de dichroïsme lors de l'étude en lumière polarisée après coloration au rouge congo. Les colorations PAS ne mettent pas en évidence de filaments mycéliens.

➤ Conclusion :

L'ensemble des biopsies met en évidence des lésions d'insuffisance veineuse chronique. On observe une fibrose importante du derme superficiel et profond associé à des lésions vasculaires à type de veines ectasiques. Les lésions observées au niveau de la face antérieure de la cuisse droite sont évocatrices de dermatose neutrophilique. Les lésions observées au niveau de la face antérieure de la cuisse gauche mettent principalement en évidence un infiltrat inflammatoire plasmocytaire important diffus s'étendant jusqu'à l'hypoderme.

Cet infiltrat plasmocytaire est polyclonal. Il n'existe pas d'amylose sur l'ensemble des coupes observées.

Photo 3 : infiltrat inflammatoire dermique péri vasculaire et péri anexiel

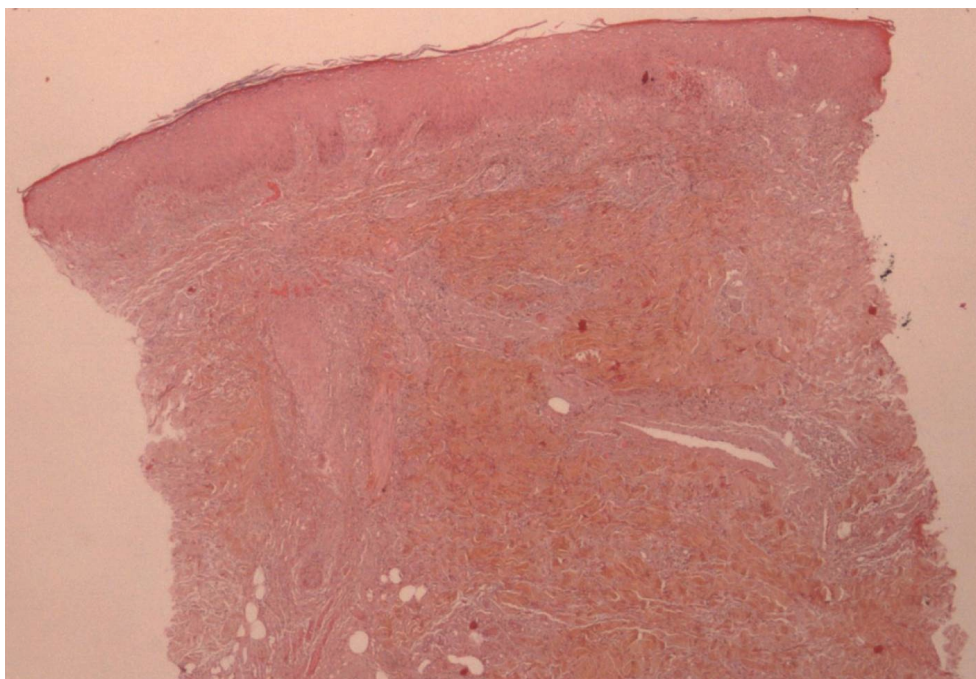


Photo 4 : infiltrat lympho plasmocytaire

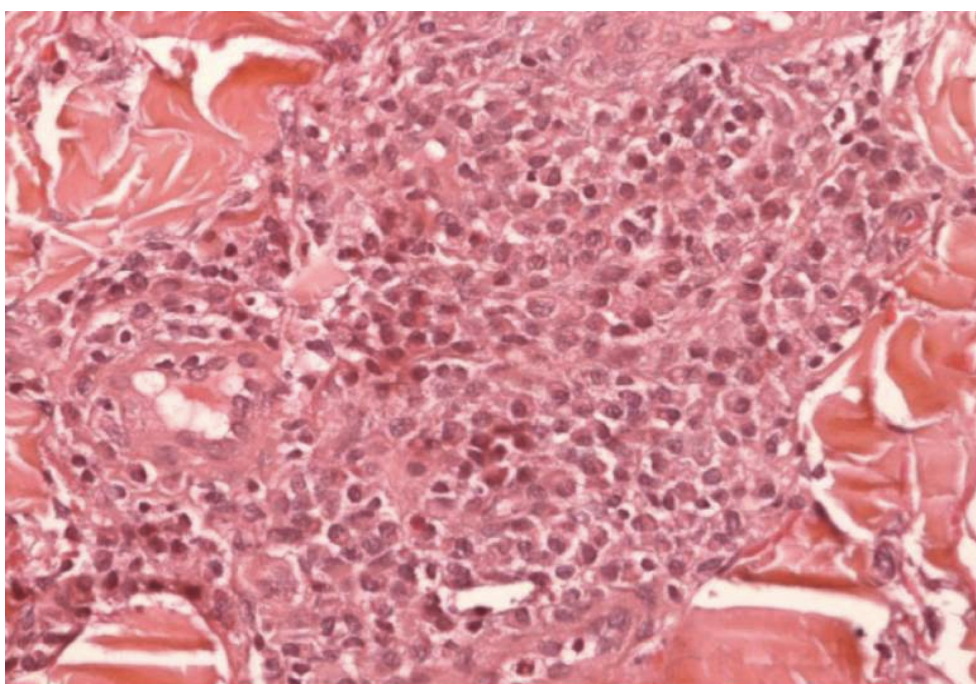


Photo 5 : infiltrat inflammatoire dermique diffus avec migration de PNN entre les kératinocytes

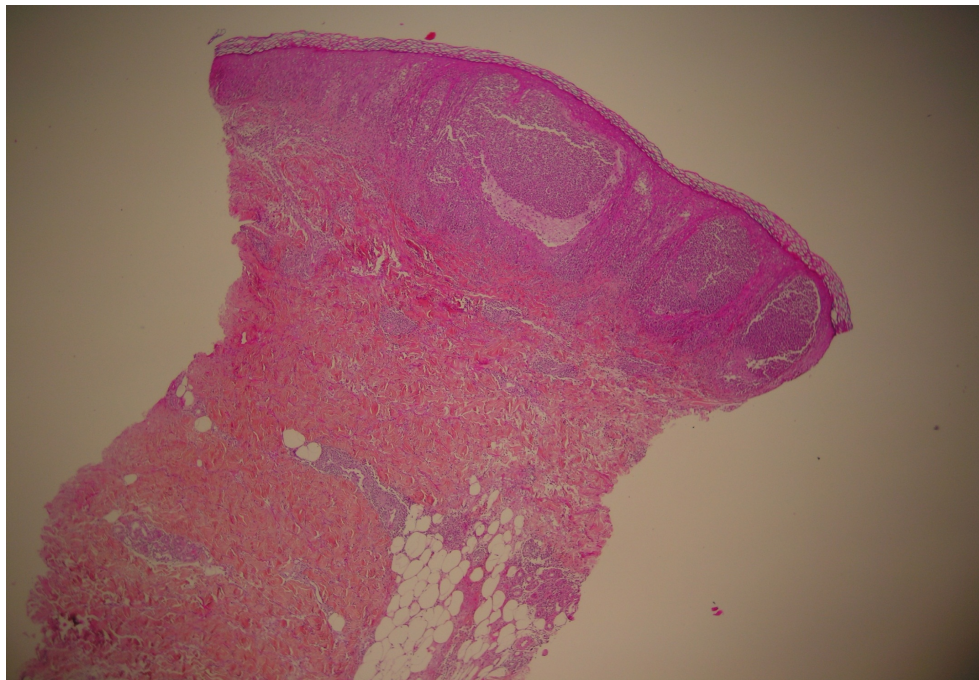
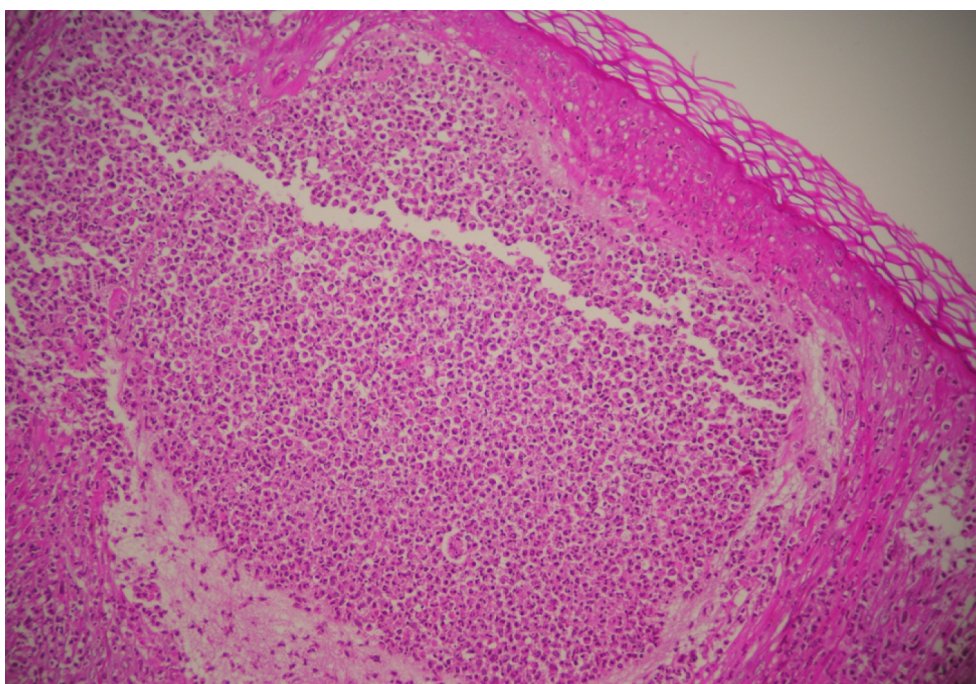


Photo 6 : pustule intra épidermique



## **Evolution**

Elle a été très rapidement favorable sous COLCHICINE 1mg/j avec une régression des lésions supérieure à 50% en 4 jours. Le patient a été revu au bout d'un mois de traitement. L'examen n'a retrouvé que quelques érosions superficielles légèrement plus profondes sur les membres inférieurs en raison de l'insuffisance veineuse. Le traitement par COLCHICINE a été maintenu à la dose de 1mg/j.

Parallèlement, on a reçu bien plus tard les résultats de recherche de mutations par PCR suivi du séquençage de l'exon 10 du gène MEFV de la famille, effectué en 2000 à Paris.

Les frère et sœur de notre patient sont porteurs homozygotes de la mutation M694I.

En revanche, lui est seulement porteur hétérozygote de la mutation M694I. Cette mutation correspond à une substitution de l'adénine par une guanine, elle est quasi exclusivement retrouvée au Maghreb dont est originaire notre patient. Sa traduction clinique n'est pas encore élucidée mais les porteurs sont répertoriés comme symptomatiques.

# **La maladie périodique**

## **Épidémiologie**

La maladie périodique touche dans la quasi totalité des cas les populations du bassin méditerranéen à savoir les juifs séfarades, les arméniens, les arabes émigrés d'origine palestinienne, les turcs, mais aussi et dans une moindre mesure, les juifs ashkénazes, les kurdes, les druzes et les libanais. Dans les populations les plus touchées comme les juifs séfarades et les arméniens, la fréquence des porteurs est de 1/5. En France on l'estime à 1/5000 soit un peu moins de 10 000 individus.

## **Histoire naturelle de la maladie**

Les premières manifestations apparaissent entre trois et dix ans, dans 50% des cas avant dix ans et dans 90% des cas avant l'âge de vingt ans. La richesse de manifestations ainsi que la fréquence des accès croissent en raison inverse de l'âge de début. Ainsi les formes les plus riches et les plus sévères de la maladie sont celles qui surviennent le plus tôt tandis que les formes tardives sont volontiers pauci symptomatiques et de diagnostic difficile.

La maladie est caractérisée par des accès aigus, entrecoupés de phases de latence. Ils surviennent brusquement et atteignent leur acmé très rapidement. La durée d'une crise est habituellement inférieure à trois jours. Cependant elle reste très variable chez un même sujet et d'un patient à un autre. Il en va de même de leur fréquence. On ne note pas de réel caractère périodique ce pourquoi on préfère parler de fièvre récurrente plutôt que périodique.

On observe des formes sévères (au moins une crise par semaine avec parfois un véritable état de mal périodique quand les crises sont quotidiennes et insensibles aux thérapeutiques), des formes modérées (une à trois crises par mois) et des formes légères (moins d'une crise par mois avec donc une à onze crises par an).

Les crises sont souvent précédées de prodromes considérés comme constants chez un individu et constituant une aura. On observe ainsi fatigue irritabilité, sensation de malaise, endolorissement abdominal avec attitude voûtée, troubles du transit. Des facteurs déclenchants sont parfois retrouvés comme le stress, l'effort physique notamment intense ou inhabituel, l'émotion, les examens para cliniques invasifs, les menstruations (17% des patientes). Entre les crises, l'examen est sans particularité en dehors d'une splénomégalie modérée dans 16 à 40% des cas.

L'évolution de la maladie est imprévisible et différente selon les patients. Après une phase de latence de trois à quatre ans en moyenne, les crises s'installent sur un rythme et un mode variable. On note une tendance à l'extinction avec l'âge notamment à partir de cinquante ans. Le pronostic dépend essentiellement de la survenue d'une amylose qui semble liée à la sévérité de la maladie : âge de début, intensité et fréquence des crises et ethnie d'origine.

## **Manifestations cliniques et para cliniques**

La fièvre récurrente se manifeste par des accès aigus, fébriles, principalement de localisation abdominale, thoracique, articulaire, musculaire ou cutanée.

L'accès abdominal est observé dans plus de 95% des cas. Il est inaugural pour la moitié des patients. Son intensité est très variable de la simple gêne à la douleur qui est le plus souvent localisée à l'hypogastre, l'hypochondre droit et la fosse iliaque droite. Puis elle peut diffuser à tout l'abdomen, jusqu'à la prostration réalisant le tableau de péritonite paroxystique bénigne. Les symptômes digestifs associés sont en général : troubles du transit voire un tableau d'occlusion intestinale, douleur aux touchers pelviens, nausées voire vomissements. Les examens radiologiques réalisés retrouvent une distension intestinale avec parfois des niveaux hydroaériques. On comprend facilement que cela puisse conduire à un geste chirurgical lors d'un premier épisode ou lorsque l'accès diffère des crises habituelles. Au cours de l'intervention qui se solde le plus souvent par une appendicectomie, on note un péritoine hyperhémique et un liquide riche en fibrine, polynucléaires et macrophages, aseptique. L'examen histologique du péritoine montre une inflammation associant congestion vasculaire, oedème et infiltrat de cellules mono nucléées et polynucléaires. L'occlusion sur bride est une complication rare mais classique de l'affection, due soit aux interventions antérieures, soit à l'exsudat des crises précédentes.

Les signes thoraciques sont dues à une atteinte pleurale, rarement péricardique. Ils associent dyspnée et douleur basi thoracique. La radiographie montre un épanchement pleural de faible abondance. La ponction pleurale ramène un liquide à type d'exsudat comparable à celui décrit plus haut.

Les manifestations articulaires sont inaugurales pour un tiers des patients. On note des arthralgies en général en fin de journée ou après des efforts importants. Les arthrites sont mono ou oligo articulaires touchant les genoux, les chevilles, les épaules, les coudes, plus rarement les articulations des extrémités, les sterno claviculaires, les sacro iliaques. Les radiographies montrent un oedème des parties molles et une discrète déminéralisation osseuse transitoire. Le liquide articulaire ponctionné retrouve un exsudat du même type que celui déjà décrit plus haut. La biopsie synoviale montre un aspect de synovite aigüe avec vasodilatation, infiltration par des cellules mono nucléées et une prolifération variable des cellules synoviales. Les crises durent généralement moins de 24 heures mais peuvent dans quelques cas se prolonger notamment au niveau de la hanche et du genou. La déminéralisation est remplacée par une condensation et un remaniement d'allure arthrosique. La destruction articulaire et l'invalidité en résultant conduit à l'intervention chirurgicale.

Les atteintes musculaires à type de myalgies intéressent surtout les jambes et les pieds. Elles surviennent en fin de journée ou après des efforts intenses et durent moins d'un jour. Les enzymes musculaires, l'EMG, les biopsies sont normales. On peut observer des cas de myalgies prolongées ne répondant pas à la colchicine mais plutôt aux corticoïdes.

Les manifestations cutanées sont principalement représentées par le caractéristique et pathognomonique pseudo érysipèle, placard érythémateux dit érysipélatoïdes de quinze à cinquante centimètres carrés. Ils ne sont observés dans aucune autre maladie auto-inflammatoire. Ils surviennent après traumatisme local, station debout ou marche prolongée généralement au dessous du genou, au niveau pré tibial, du dos du pied et péri-malléolaire. Les lésions sont à limites nettes, surélevées, très inflammatoires et très douloureuses. On observe également des poussées d'oedèmes indolores et des érythèmes uniques ou multiples au niveau du visage, du tronc et des quatre membres. Les symptômes persistent quelques jours, en moyenne trois jours. Dans les autres atteintes cutanées, on note : placards urticariens (1), purpura infiltré ou non, oedème angio neurotique, vésicules, bulles (2), papules et nodules sous cutanés inflammatoires (3) dans les zones de friction.

D'autres manifestations plus rares peuvent être observées au cours des accès de fièvre récurrente : péricardite, méningite, orchite ou encore uvéite. On observe également dans 25 à 50% des cas une hépatomégalie et une splénomégalie.

Au niveau biologique, on constate une polynucléose neutrophile, une augmentation des marqueurs inflammatoires comme la VS (vitesse de sédimentation), la CRP (protéine c réactive) et le fibrinogène. La PCT (procalcitonine) est généralement normale ou insuffisamment élevée. En général l'absence d'explication à ce syndrome inflammatoire souvent marqué et l'absence d'auto anticorps à taux significatif signant l'absence de stimulation anormale de l'immunité acquise, permet d'évoquer la possibilité d'une maladie auto inflammatoire et donc le diagnostic de fièvre récurrente héréditaire.

Dans les complications de la maladie on note l'amylose, l'arthropathie chronique et l'infertilité.

L'amylose secondaire est la complication à prendre en compte dans la maladie périodique. Elle est de type AA et génétiquement déterminée. Elle doit être suspectée devant une protéinurie. Avant l'ère du traitement par COLCHICINE, elle transformait cette affection handicapante mais relativement bénigne en affection mortelle. En effet elle conduisait rapidement à l'insuffisance rénale et au décès du patient. Les dépôts touchent essentiellement le rein, la rate, le tube digestif et les surrénales. Le foie est rarement touché. La transplantation rénale et surtout le traitement continu par colchicine ont considérablement amélioré la vie et le pronostic des patients atteints de fièvre récurrente.

## **Traitement**

Le traitement de référence est la COLCHICINE entre 1 et 3 mg/j. Il s'agit d'un traitement à vie. On ne connaît pas parfaitement son mode d'action mais elle est capable d'espacer voire d'inhiber les crises dans 90% des cas. Cependant il ne faut pas oublier qu'elle est potentiellement toxique avec un index thérapeutique étroit. Il conviendra ainsi d'adapter les posologies en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, et d'éviter les prescriptions médicamenteuses utilisant les mêmes voies métaboliques comme les statines, les macrolides, les antirétroviraux, les antifongiques...

D'autres traitements sont possibles mais non encore validés, c'est le cas notamment des inhibiteurs de l'IL1 $\beta$  que nous n'aborderons pas ici.

Les autres mesures à visée thérapeutiques sont le repos justifiant un arrêt de travail ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes.

## **Génétique**

Dans la majorité des cas la maladie survient chez des membres d'une même génération. La transmission apparaît donc classiquement autosomique et récessive. Cependant elle peut parfois se révéler comme pseudo dominante et verticale avec une atteinte de plusieurs générations successives en raison de la fréquence des mutations causales et de l'endogamie des ethnies concernées. La pénétrance peut être variable ce qui explique les différentes expressions cliniques d'un patient à un autre et au sein d'une même famille. Néanmoins la notion familiale tend à s'affaiblir du fait de la diminution de taille des familles.

La maladie est due à des mutations du gène MEFV localisé sur le bras court du chromosome 16. Le gène MEFV code pour une protéine nommée pyrine constituée de 781 acides aminés qui joue un rôle important dans le contrôle de l'inflammation. Ce gène est de taille moyenne (14 kilo bases) et comprend 10 exons. A ce jour, on compte plusieurs centaines de mutations identifiées dont cinq sont fréquentes dans les populations à risque, quatre sur l'exon 10 (V726A, M694V, M694I, M680I) et une dans l'exon 2 (E148Q). Les génotypes incluant ces mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite signent le diagnostic. En dehors de cette situation l'interprétation des résultats est plus difficile. Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur la stratégie à adopter concernant le diagnostic moléculaire.

L'analyse reste cependant précieuse notamment dans les formes pauci symptomatiques. Il y a évidemment une limite éthique dans le cas de la découverte fortuite d'une maladie non exprimée : faut il traiter ou surveiller ? L'intérêt serait éventuellement de pouvoir surveiller la fonction rénale mais cette indication est limitée par les moyens financiers et organisationnels pour les laboratoires qu'elle nécessite.

## **Diagnostic**

Le diagnostic s'appuie sur des critères cliniques corrélés à la biologie, l'histologie, et sur la génétique.

Plusieurs ensembles de critères ont été établis. A l'exception des critères pédiatriques, ils ne sont pas validés dans les pays à faible prévalence comme la France bien que souvent utilisés.

### **Critères de Tel Hashomer**

#### Critères majeurs :

- Épisodes fébriles récurrents avec péritonite, arthrite ou pleurésie
- Amylose de type AA sans cause identifiée
- Réponse favorable à un traitement continu par colchicine

### Critères mineurs :

- Épisodes fébriles isolés récurrents
- Pseudoérysipèle
- FMF chez un parent du premier degré

Diagnostic positif => 2 majeurs ou 1 majeur + 2 mineurs

Diagnostic probable => 1 majeur + 1 mineur

### **Critères simplifiés de Livneh**

### Critères majeurs :

- Accès typiques récurrents ( $\geq 3$ ) fébriles et d'une durée de 12 à 72 heures
- péritonite ou accès abdominal incomplet
- pleurésie (unilatérale) ou péricardite
- mono arthrite (hanche, genou, cheville)
- fièvre isolée

### Critères mineurs :

- Accès incomplet touchant un ou plus des sites suivants : thorax, articulation, douleurs des membres inférieurs à l'effort, réponse favorable à un traitement par colchicine.

Diagnostic positif => 1 majeur ou 2 mineurs

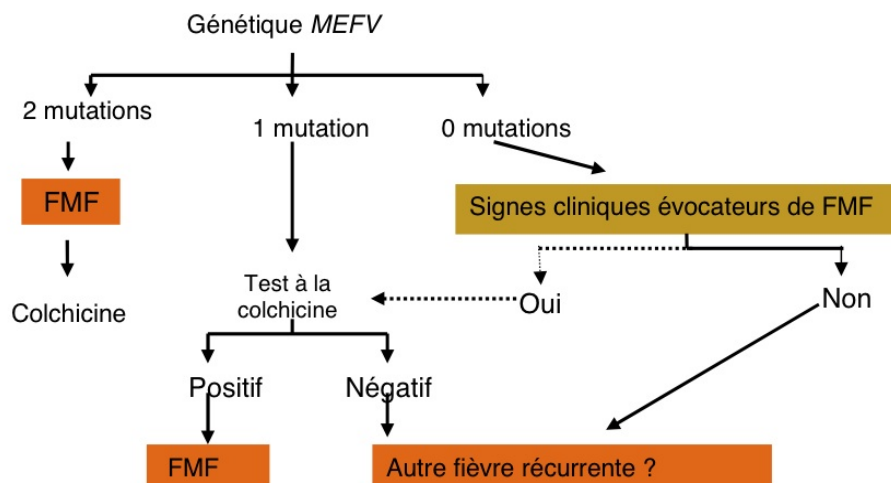
## Critères pédiatriques de Yalcinkaya

- Fièvre d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes fébriles
- Douleurs abdominales d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux.
- Douleurs thoraciques d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux
- Arthrite d'une durée 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes d'arthrite
- Histoire familiale de FMF

Diagnostic positif => 2 critères pour les populations avec une haute endémicité

=> 3 critères pour les autres populations comme la France

Figure 1 : arbre diagnostique de l'HAS.



## **Données de la littérature**

### **Clinique et Histologie**

Le plus souvent les patients présentent un pseudo érysipèle lésion pathognomonique (4) de la fièvre récurrente. Dans une étude menée sur sept patients en 2000 (5), l'analyse histologique des lésions de pseudo érysipèle fugace, montrait de façon constante un oedème du derme superficiel associé à un infiltrat péri vasculaire peu dense fait de PNN, de lymphocytes et de fragments nucléaires, sans signe de vasculite. L'immunofluorescence ne retrouvait pas d'aspect spécifique. Le diagnostic de dermatose neutrophilique était alors évoqué.

Dans une publication de 2004 (6), trois cas de lésions atypiques liées à la fièvre récurrente sont rapportés. Les lésions sont survenues alors que les patients étaient traités au long cours par colchicine.

Dans le premier cas on observe des plaques érythémateuses purpuriques, bien limitées, de

un à trois centimètres de diamètre, évoquant un syndrome de Sweet, survenant une à deux fois par an, considéré comme une allergie depuis une vingtaine d'années, traité par COLCHICINE 1mg/j, devant des épisodes récurrent de douleurs abdominales depuis vingt-cinq ans. L'examen histologique montrait un infiltrat dense à prédominance péri vasculaire, du derme et de la partie superficielle de l'hypoderme, constitué de polynucléaire neutrophiles, et des images de leucocytoclasie sans nécrose fibrinoïde ni micro thrombus. L'immunofluorescence directe était négative. Il n'y avait pas d'hyperleucocytose, de syndrome inflammatoire, d'infection ou anomalie immunologique. L'analyse génétique montrait une mutation homozygote M694V sur le chromosome 16, confirmant le diagnostic. Les lésions ont disparu en huit jours après augmentation de la dose de COLCHICINE. Le diagnostic de dermatose neutrophilique liée à la maladie périodique était retenu.

Dans le deuxième cas il s'agit d'une panniculite neutrophilique atypique : placard érythémateux superficiel du mollet droit, chaud et douloureux, évoluant depuis dix jours, chez un patient atteint de maladie périodique, traité par COLCHICINE 1mg/j devant des épisodes récurrents de fièvre et arthralgies. L'écho doppler élimine une thrombose, il est traité par amoxicilline puis pristinamycine devant la suspicion d'érysipèle. Le traitement est inefficace, les lésions régressent spontanément au bout de quatre semaines. Un mois plus tard, placard inflammatoire de la face interne de la cuisse gauche, violacé, de sept centimètres de diamètre, très infiltré, très douloureux, évoquant une lésion à type de panniculite. Pas d'autre anomalie à l'examen notamment pas d'adénopathie. La biologie montrait un syndrome inflammatoire avec polynucléose. L'histologie montrait une réaction inflammatoire dermo-hypodermique modérée avec la présence de polynucléaires

neutrophiles. L'immunofluorescence, la bactériologie et l'immunologie étaient négatives. Après augmentation de la dose de COLCHICINE à 2 mg/j la lésion régressait en quelques jours. Le diagnostic de panniculite neutrophilique liée à la maladie périodique était retenu.

Enfin le troisième cas est un pseudo érysipèle atypique : placard érythémateux très inflammatoire de la jambe droite, prurigineux et lichénifié, évoluant depuis quinze jours, chez une patiente traitée par COLCHICINE 2 mg/j depuis vingt-cinq ans pour une maladie périodique associant douleurs abdominales, articulaires et placard érythémateux pré tibiaux fugaces.

Un premier traitement par antihistaminiques et dermocorticoïdes de classe 2 avait été inefficace. Après augmentation de la dose de COLCHICINE à 3 mg/j la lésion a régressé en quelques jours. Ce cas de pseudo érysipèle est atypique par sa durée inhabituelle et sa lichénification secondaire.

## **Physiopathologie**

L'inflammation, nécessaire à la réponse contre les pathogènes peut aussi se révéler néfaste pour l'organisme si elle est incontrôlée, comme on va le voir ici.

L'immunité innée nous protège des dangers exogènes ou PAMP (Pathogen associated molecular patterns) et endogènes ou DAMP (Danger associated molecular patterns) du fait de leur reconnaissance par des récepteurs de surface nommés TLR (Toll-like receptors) et

endocellulaires appelés NLR (NOD-like receptors). Différents NLR ont été identifiés et mis en cause dans les maladies auto inflammatoires. La plupart de ces syndromes se caractérisent par une production excessive d'IL1 $\beta$ . Un lien a été établi entre NLR et IL1 $\beta$ , il s'agit de l'inflammasome. Dans le cas de la fièvre récurrente, quatre éléments majeurs sont en cause dans cette cascade inflammatoire (schéma 2).

Le premier est la pyrine ou marenostrine. Elle est essentiellement exprimée dans les polynucléaires neutrophiles et les monocytes mais également et dans une moindre mesure, dans les polynucléaires éosinophiles, les cellules dendritiques et les fibroblastes. Elle est absente des lymphocytes. Son expression est stimulée par les médiateurs inflammatoires comme l'IFN $\alpha$ , l'IFN $\gamma$ , le TNF $\alpha$  et l'IL4. Elle est localisée dans le cytosol des monocytes et dans le noyau des polynucléaires, cellules dendritiques et fibroblastes. Son rôle à l'état sauvage est de promouvoir l'apoptose et de moduler la synthèse des cytokines après un stimulus inflammatoire. Elle possède cinq domaines dont deux majeurs. D'une part le domaine pyrine ou PYD (7) qui appartient à la famille des DDF (death domain fold) et qui comprend un ensemble de protéines impliquées dans la régulation de l'apoptose, de NF $\kappa$ B et de certaines cytokines. D'autre part le domaine B30.2 qui est le siège de la majorité des mutations du gène MEFV.

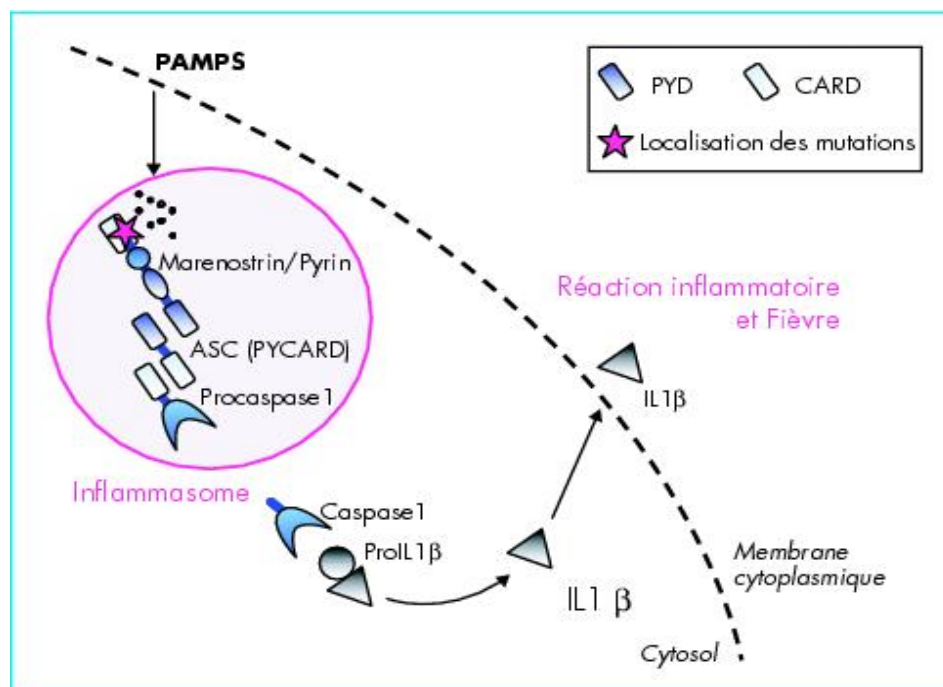
Le deuxième élément est l'inflammasome. Ce dernier est une plateforme moléculaire, composée d'un NLR servant de senseur, d'une ou plusieurs molécules adaptatrices comme ici l'ASC/PYCARD (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain) possédant un domaine pyrine afin d'interagir avec d'autres domaines pyrines et un domaine CARD (caspase recruitment domain) d'interaction avec les caspases, et de plusieurs pro

caspases (8) qui jouent un rôle dans l'activation des cytokines et la régulation de l'apoptose. Les protéines de la famille NLR identifiées comme composante de l'inflammasome sont les NALP (Natch domain leucine rich repeat and PYD-containing protein).

Le troisième élément est la caspase 1 qui, issue de l'activation de la pro caspase 1 par l'inflammasome permet la maturation de la proIL1 $\beta$  en IL1 $\beta$ . Elle possède un domaine CARD permettant son interaction avec ASC.

Le quatrième et dernier élément est ainsi l'IL1 $\beta$  qui est une cytokine pro inflammatoire. Elle permet l'induction de la fièvre, l'extravasation des leucocytes et augmente l'expression des molécules adhésives des cellules endothéliales.

Figure 2 : voie de l'inflammasome.

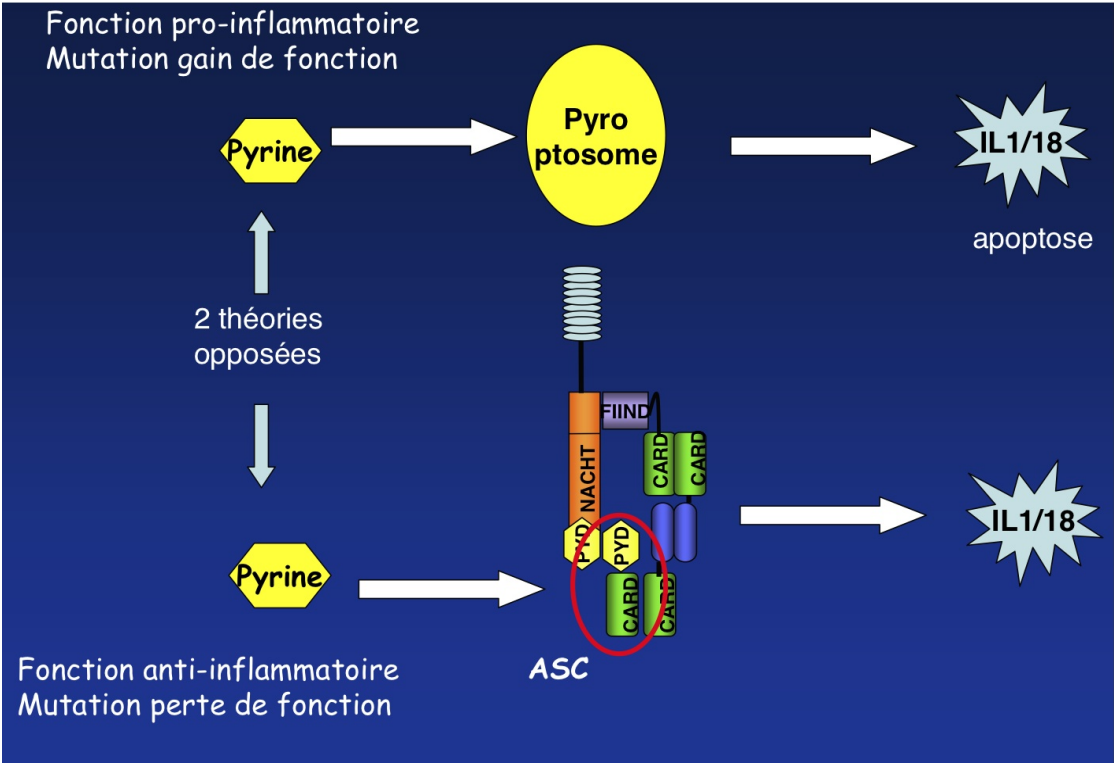


Deux grandes hypothèses ont été proposées concernant le l'action de la marenostrine afin d'expliquer son rôle dans l'inflammation (schéma 3). Il semble acquis qu'il existe une diminution de sa transcription dans les leucocytes des patients atteints et que son inhibition augmente la production d'IL1 $\beta$ .

Cette dernière est initialement suggérée comme anti inflammatoire. Dans cette première hypothèse dite de séquestration, la pyrine a un rôle inhibiteur sur l'activation de l'IL1 $\beta$  par liaison compétitive de son domaine B30.2 (9) à la pro caspase 1 et la caspase 1. Ainsi la formation de l'inflammasome est compromise tout comme la production d'IL1 $\beta$ . Les mutations engendrent une perte de fonction de MEFV, une amplification anormale du phénomène inflammatoire et sa persistance au travers d'une production accrue d'IL1 $\beta$ , déclenché par un événement normalement inoffensif (10). A cela vient s'ajouter un défaut d'apoptose post inflammatoire des polynucléaires neutrophiles qui s'accumulent dans la peau.

Cependant elle peut également être considérée comme pro inflammatoire par l'intermédiaire de la formation de l'inflammasome . La façon dont les mutations de MEFV mènent à cette action pro inflammatoire n'est pas totalement élucidée. Cependant il semble que certaines mutations entraînent un gain de fonction et donc une détection plus large de PAMP que la protéine à l'état sauvage. De ce fait elles conduisent à une activation non contrôlée de l'inflammasome, une production accrue d'IL1 $\beta$  et un défaut d'apoptose des polynucléaires qui s'accumulent dans la peau (11). Cette meilleure réponse immunologique aux pathogènes pourrait d'ailleurs conférer un avantage sélectif aux porteurs de mutations.

Figure 3 : hypothèses concernant le rôle de la pyrine dans l'inflammation.



## **Les maladies neutrophiliques**

Le concept initial de dermatoses neutrophiliques qui regroupait sous ce terme « toutes les maladies au cours desquelles l'histologie révélait qu'un infiltrat presque exclusivement constitué de polynucléaires neutrophiles semblait responsable des lésions alors même qu'aucun germe n'y est retrouvé », a évolué. On parle plutôt à l'heure actuelle de maladies neutrophiliques et de leurs expressions cutanées.

Les aspects cliniques de ces lésions par infiltration aseptique de neutrophiles sont très variées en fonction de la localisation prédominante des neutrophiles à une couche de la peau, de l'intensité de destruction tissulaire en résultant, et de la participation vasculaire.

Les lésions cutanées observées peuvent ainsi être des pustules, des vésicules, des papules, des nodules, des plaques ou encore des ulcérations.

Les pustules, dans la pustulose sous-cornée, les dermatoses neutrophiliques à IgA, la pustulose intraépidermique à IgA, le psoriasis pustuleux, la pustulose exanthématique, la pustulose palmo-plantaire, la vasculite pustuleuse, l'acropustulose infantile et la maladie de Behçet. Les vésicules, dans la dermatite herpétiforme. Les papules, nodules et plaques, dans

la dermatose aigüe fébrile neutrophilique ou syndrome de Sweet, l'hidradénite neutrophilique eccrine. Les ulcérations, dans le pyoderma gangrenosum.

On retrouve 3 principales pathologies dans les dermatoses neutrophiliques : le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum et les pustuloses amicrobiennes. Nous nous intéresserons aux deux premières.

## **Syndrome de Sweet**

Ce syndrome est dû à une infiltration brutale du derme superficiel par des PNN en l'absence d'infection locale.

On observe des prodromes une à trois semaines avant l'éruption, à type d'infection des voies aériennes supérieures, de conjonctivite, d'arthralgies ou de douleurs abdominales. Les signes cutanés apparaissent dans un deuxième temps associés à un état fébrile marqué avoisinant les 40°C. L'état général est souvent altéré conduisant souvent à une prise en charge hospitalière. Les arthralgies sont le symptôme le plus fréquent sans anomalie radiologique. Des tendinites, les myalgies sont également parfois observées. Il n'y a pas d'adénopathie.

Au niveau cutané on observe le plus souvent des papules, qui forment des plaques érythémateuses infiltrées dermiques et hypodermiques, très bien délimitées, à extension centrifuge et dépression centrale. Les lésions sont douloureuses uniques ou multiples, parfois disséminées et plus ou moins symétriques. La phase d'état dure environ un mois.

Une pigmentation résiduelle laisse percevoir l'emplacement des lésions. Lors des rechutes, les lésions surviennent aux mêmes localisations.

Au niveau biologique, on note une augmentation de la CRP, de la VS et une hyperleucocytose franche à polynucléaires neutrophiles.

L'image histologique est caractéristique, avec une bande d'œdème sous épidermique reposant sur un infiltrat dense à PNN. Il n'y a pas de signe de vasculite et l'immunofluorescence est négative.

Les formes étiologiques sont diverses : idiopathique (la plus fréquente), médicamenteuse, para néoplasique, para inflammatoire, gravidique et infantile.

Le traitement repose sur la colchicine à la dose de 1 mg/j pendant trois semaines et doit être arrêté progressivement afin d'éviter les rechutes qui sont fréquentes.

## **Pyoderma gangrenosum**

Il représente la forme ulcérate des maladies neutrophiliques. C'est une affection rare, environ deux cas par an et par million d'habitants. Il est aussi connu sous le nom d'ulcération phagédénique.

Au départ, on observe soit un nodule douloureux(aspect d'hypodermite) qui s'ulcère en son

centre, soit une pustule. Ensuite se constitue l'ulcération par extension centrifuge, superficielle, à bords circulaires, brutalement limitée par un bourrelet comme tracé au compas, d'aspect inflammatoire, ferme, qui est creusé de clapiers pustuleux qui s'accroissent de façon serpiginieuse. La taille des lésions peut atteindre vingt centimètres de diamètre. Les lésions sont le plus souvent situées au niveau des membres inférieurs. Il n'y a pas d'adénopathie ni de lymphangite.

L'état général peut être parfaitement conservé comme très altéré avec une fièvre importante lors des poussées.

Le diagnostic est essentiellement clinique, l'histologie retrouve des abcès stériles avec un infiltrat dermique massif à PNN, des granulomes et des altérations vasculaires. L'immunofluorescence est sans particularité.

Au niveau étiologique on distingue les formes idiopathiques, les formes associées à d'autres maladies comme la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, l'hépatite C, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, les hémopathies... On note également des formes médicamenteuses.

L'évolution est lente et inesthétique sur plusieurs mois, laissant place à une cicatrice cribriforme permettant le diagnostic rétrospectif.

Le traitement repose sur les corticoïdes comme la prednisone à la dose de 1 mg/j jusqu'à cicatrisation complète.

## **Discussion**

On souligne ici le caractère singulier de ce cas par sa présentation clinique, sa séméiologie de « chevauchement », son histologie, et sa génétique.

## **Clinique**

Les tableaux cliniques réalisés par les accès de fièvre récurrente peuvent être très variables. La fièvre semble être un élément constant dans la littérature, associé à une ou plusieurs autres manifestations qui peuvent concerner les articulations, l'abdomen, le thorax, la peau ou les muscles. Ici on souligne l'absence de fièvre et donc le caractère isolé des manifestations cutanées malgré leur sévérité. Le diagnostic est cependant confirmé par les différents critères que l'on retrouve disséminés dans le temps : accès fébriles, arthralgies, réponse favorable au traitement par colchicine, deux parents au premier degré atteints.

On observe ici une séméiologie de chevauchement (12), (13), (14), (15) entre le placard érysipéloïde classique, le pyoderma gangrenosum et le syndrome de Sweet. Le diagnostic de

dermatose neutrophilique est évoqué devant le caractère mono symptomatique de ce cas.

Les lésions présentées sont des placards érysipéloïdes profondément infiltrés, hyperalgiques, profus, extensifs, évoluant vers une pustulation de surface et la formation d'ulcérations à fond nécrotique émettant un écoulement séreux.

On ne retrouve pas de correspondance avec un érysipèle devant la multiplicité des lésions, leur profusion et la profondeur de l'inflammation.

Il en est de même pour le pyoderma gangrenosum étant donné le tableau particulièrement sévère ici, la multiplicité des lésions, l'absence de limitation par un bourrelet, l'importance et la profondeur de l'infiltrat inflammatoire.

Il n'existe pas non plus de correspondance avec un syndrome de Sweet devant l'absence de surélévation des plaques, l'absence de limitation par un bourrelet, l'évolution centrale nécrotique et l'absence de fièvre.

On se rapproche donc ici des dermatoses neutrophiliques. Cela aurait pu nous induire en erreur. On peut alors réfléchir sur la signification des dermatoses neutrophiliques non syndromiques (16), (17), (18) abordant le concept plus actuel de maladie neutrophilique.

## Histologie

On remarque ici que la fièvre méditerranéenne n'est pas uniquement une affaire de polynucléaire. La pyrine est essentiellement exprimée dans les cellules matures de la lignée granuleuse. Lorsqu'elle est mutée, elle induit une dérégulation de l'inflammation et une augmentation de la production d'IL1 $\beta$ . Les kératinocytes produisent alors de IL8 qui possède un gros pouvoir chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles. Ces derniers affluent massivement dans la peau et leur excès est responsable des lésions observées. Nous le voyons au travers des pustules intra épidermiques et cellulite à polynucléaire, nous amenant à réfléchir sur le rôle du kératinocyte dans cette cascade inflammatoire.

La présence de lymphocytes mais surtout de plasmocytes peut s'expliquer par le fait que les monocytes excités par l'IL1 produisent de l'IL6 qui induit leur apparition mais la raison leur présence n'est pas encore élucidée.

## Génétique

On est ici en présence d'un sujet hétérozygote qui présente une atteinte cutanée particulièrement sévère de la fièvre récurrente. On peut alors se demander d'une part si le patient n'est pas porteur d'une mutation encore inconnue, auquel cas il peut être hétérozygote composite, et d'autre part si la mutation exprimée par le patient entraîne une expression sévère de la maladie.

## Conclusion

On a donc présenté un cas d'expression cutanée atypique de la fièvre méditerranéenne familiale.

Le diagnostic clinique initialement difficile, a finalement pu être établi : en reprenant l'histoire du patient nous avons retrouvé plusieurs critères diagnostics disséminés dans le temps, confortant notre hypothèse. En effet on aurait pu dans ce cas au caractère mono symptomatique assez remarquable, discuter à tort d'une dermatose neutrophilique isolée. Ceci amène d'ailleurs à se questionner sur la signification des dermatoses neutrophiliques non syndromiques abordant le concept plus évolué de maladies neutrophiliques.

La génétique soulève également des interrogations. Le caractère hétérozygote de ce patient amène à réfléchir sur la gravité de sa mutation en terme de traduction clinique. Il peut aussi être porteur d'une mutation inconnue et donc hétérozygote composite sachant que de nombreuses mutations sont découvertes chaque année.

En pratique il sera important d'établir un diagnostic précocement de façon à instaurer un traitement adapté, limitant le risque de survenue d'une amylose secondaire.

En ce qui concerne l'histologie, l'observation d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles constituant une dermatite neutrophilique érysipelatoïde avec des pustules intra-épidermiques n'est pas étonnant compte tenu de la pathogénie de la maladie, mais la présence d'un contingent lympho plasmocytaire reste inexplicée. L'existence de pustules intra-épidermiques attire aussi l'attention sur le rôle important que peut jouer le kératinocyte dans l'inflammation.

# Bibliographie

1. Alonso R, Cisteró-Bahima A, Enrique E, San Miguel-Moncín MM. Recurrent urticaria as a rare manifestation of familial Mediterranean fever. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1):60-61.
2. Akman A, Cakcak DS, Coban E, Ozbudak HI, Ciftcioglu MA, Alpsoy E, et al. Recurrent bullous lesions associated with familial Mediterranean fever: a case report. *Clin Exp Dermatol*. mars 2009;34(2):216-218.
3. Bakkaloglu SA, Muzac S, Akpek S, Söylemezoglu O, Buyan N, Hasanoglu E. Polyarteritis nodosa in a case of FMF. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:536-8.
4. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. juill 2013;27(7):912-915.
5. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. mai 2000;42(5 Pt 1):791-795.
6. Bafounta M-L, Doumat-Batch F, Vasseur E, Staroz F, Clerici T, Saiag P. [Unusual cutaneous lesions of familial Mediterranean fever]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. févr 2004;131(2):183-186.
7. Koné-Paut I. Fièvre méditerranéenne familiale « Maladie périodique ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 27 juill 2008;11(3):146-156.
8. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. août 2002;10(2):417-426.
9. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27 juin 2006;103(26):9982-9987.
10. Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, Ogura Y, Inohara N, Núñez G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun*. 14 mars 2003;302(3):575-580.
11. Simon A, van der Meer JWM. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. janv 2007;292(1):R86-98.
12. Wallach D. Les dermatoses neutrophiliques. *Rev Med Interne*. 2005;26(1):41-53.

13. Wallach D, Vignon-Pennamen M-D. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol.* déc 2006;55(6):1066-1071.
14. Soutou B, Vignon-Pennamen MD, Chosidow O. Les dermatoses neutrophiliques. *Rev Med Int.* 2011; 32: 306-313.
15. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. *Dermatologica.* 1991; 183: 255-64.
16. Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. Atypical forms of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome associated with myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol.* nov 1983;9(5):751-758.
17. Vázquez García J, Almagro Sánchez M, Fonseca Capdevila E. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome. *Clin Exp Dermatol.* juill 2001;26(5):398-401.
18. Salmon P, Rademaker M, Edwards L. A continuum of neutrophilic disease occurring in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol.* mai 1998;39(2):116-118.

# Résumé

## Dermatose neutrophilique complexe révélant une maladie périodique

**Introduction :** On rapporte un cas de fièvre méditerranéenne familiale d'expression cutanée isolée, avec des signes empruntant à plusieurs tableaux de dermatoses neutrophiliques.

**Observation :** Un homme de 43 ans était hospitalisé pour une éruption cutanée évoluant depuis six semaines. Initialement constituée de placards inflammatoires multiples et douloureux, elle avait lentement évolué vers des ulcérations profondes et fibrino nécrotiques. On notait également la présence de pustules superficielles. Il n'avait pas été noté de fièvre durant cette période. La biologie retrouvait un syndrome inflammatoire modéré et les explorations bactériologiques étaient négatives. Les biopsies cutanées retrouvaient un infiltrat inflammatoire dermique diffus et des pustules intra épidermiques à polynucléaires neutrophiles. Un infiltrat lympho plasmocytaire était également observé mais sa présence restait inexplicée. Le patient était réinterrogé sur son histoire et on retrouvait des épisodes fébriles et des arthralgies traitées par Colchicine une dizaine d'années auparavant. Une mutation avait été identifiée: M694I à l'état hétérozygote. Un traitement par Colchicine était administré amenant à une régression spectaculaire des lésions. Le diagnostic d'expression cutanée de la maladie périodique était retenu.

**Discussion :** Le caractère monosymptomatique est à souligner ainsi que la sémilogie cutanée de chevauchement entre syndrome de Sweet et pyoderma gangrenosum. On note également une atteinte cutanée particulièrement sévère alors que le syndrome inflammatoire reste modéré et que le patient est hétérozygote.

**Conclusion :** La possibilité de manifestations cutanées isolées de la maladie périodique mérite d'être soulignée. Ce cas nous amène à réfléchir sur la signification des dermatoses neutrophiliques non syndromiques abordant le concept de maladie neutrophilique.

**Mots clés :** fièvre méditerranéenne familiale, manifestation cutanée isolée, dermatose neutrophilique, maladie neutrophilique.

## Complex neutrophilic dermatosis revealing a familiar Mediterranean fever

**Introduction :** A case of Familial Mediterranean fever (FMF) with isolated cutaneous expression has been reported. This disease bore signs belonging to several tables of neutrophilic dermatosis.

**Case report :** A 43 year-old male was hospitalized for a skin rash which had been evolving for six weeks. Initially made of inflammatory, painful and multiple plaques, it slowly evolved as deep fibrino-necrotic lesions . Superficial pustules were also seen. No fever was reported during this period. The biological inflammatory syndrome was moderate and the bacteriological explorations were negative. The cutaneous biopsies showed intra-epidermic pustules with neutrophils associated with a diffuse dermic inflammatory infiltrate. An infiltrate of lymphocytes and plasmocytes was also seen but unexplained. The patient was then asked again about his medical history and episodes of anthralgia and fever treated with Colchicin a decade earlier were found. A mutation search had been carried out revealing a heterozygous M694I mutation. Thus skin ulcerations regressed very rapidly after colchicin treatment. At that time, the diagnosis of FMF was suspected.

**Discussion:** The monosymptomatic aspect should be underlined as well as the cutaneous semiology of the overlapping between Sweet syndrome and pyoderma gangrenosum. We should also observe that there was a serious cutaneous impairment in spite of the low inflammatory syndrome and the patient being heterozygote.

**Conclusion:** The possibility of isolated cutaneous expression of FMF deserves to be underlined. This case leads us to think about the meaning of a neutrophilic dermatosis without any syndromes tackling the concept of neutrophilic disease.

**Keywords :** Familial Mediterranean fever, isolated cutaneous expression, neutrophilic dermatosis, neutrophilic disease.

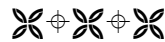


UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



## ***SERMENT***



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

