

Didier Bessis

# Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques



*avec la collaboration de*  
Camille Francès, Bernard Guillot et Jean-Jacques Guilhou

# Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques

Dermatologie et médecine, vol. 2

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

---

Didier Bessis

# **Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques**

**Dermatologie et médecine, vol. 2**

avec la collaboration de

Camille Francès, Bernard Guillot et Jean-Jacques Guilhou



## Didier Bessis

Dermatologue  
Praticien hospitalier  
Centre hospitalier et universitaire  
Hôpital Saint-Éloi  
80, avenue Augustin-Fliche  
34295 Montpellier cedex 5

## Camille Francès

Professeur de dermatologie-vénérologie  
Hôpital Tenon  
4, rue de la Chine  
75020 Paris

## Bernard Guillot

Professeur de dermatologie-vénérologie  
Chef du service de dermatologie  
Centre hospitalier et universitaire  
Hôpital Saint-Éloi  
80, avenue Augustin-Fliche  
34295 Montpellier cedex 5

## Jean-Jacques Guilhou

Professeur de dermatologie-vénérologie  
Centre hospitalier et universitaire  
Hôpital Saint-Éloi  
80, avenue Augustin-Fliche  
34295 Montpellier cedex 5

ISBN-13 : 978-2-287-48493-3 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2008

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Couverture : Jean-François Montmarché



# Auteurs

## Henri Adamski

Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital Pont-Chaillou  
2 rue Henri-Le-Guilloux  
35033 Rennes CEDEX

## Christian Aquilina

Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie et de Médecine sociale  
Hôpital La Grave  
Place Lange  
31059 Toulouse CEDEX 9

## Philippe Bernard

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital Robert-Debré  
Avenue du Général-Koenig  
51092 Reims CEDEX

## Didier Bessis

Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital Saint-Éloi  
80 avenue Augustin-Fliche  
34295 Montpellier CEDEX 5.

## Pierre Bobin

Dermatologue  
Secrétaire général de l'Association  
des léprologues de langue française (ALLF)  
4 rue Jean-Jacques-Bel  
33000 Bordeaux

## Peggy Boeckler

Chef de clinique des Universités  
Assistant des hôpitaux  
Service de Dermatologie  
Hôpitaux universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital  
67091 Strasbourg CEDEX

## Francis Carsuzaa

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne  
Boulevard Sainte-Anne  
83800 Toulon Naval

## Éric Caumes

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service des Maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Pitié-Salpêtrière  
47-83 boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris CEDEX 13

## Jacqueline Chevrant-Breton

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital Pont-Chaillou  
2 rue Henri-Le-Guilloux  
35033 Rennes CEDEX

## Sylviane Chevrier

Praticien hospitalier  
Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie  
Hôpital Pont-Chaillou  
2 rue Henri-Le-Guilloux  
35033 Rennes CEDEX

## Bernard Cribier

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpitaux universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital  
67091 Strasbourg CEDEX

### Jean-Pierre Dedet

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie  
Centre national de référence des Leishmania  
Centre collaborateur OMS sur les leishmanioses  
CHU de Montpellier et Université Montpellier 1  
163 rue Auguste-Broussonnet  
34090 Montpellier

### Pascal Del Giudice

Praticien hospitalier  
Unité des Maladies infectieuses et de Dermatologie  
Hôpital Bonnet  
83000 Fréjus

### Olivier Dereure

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital Saint-Éloi  
80 avenue Augustin-Fliche  
34295 Montpellier CEDEX 5

### Marie-Sylvie Doutre

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital du Haut-Lévêque  
Avenue de Magellan  
33604 Pessac CEDEX

### Nicolas Dupin

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital Cochin-Tarnier  
27 rue du Faubourg-Saint-Jacques  
75979 Paris CEDEX 14

### David Farhi

Chef de clinique des Universités  
Assistant des hôpitaux  
Service de Dermatologie  
Hôpital Cochin-Tarnier  
27 rue du Faubourg-Saint-Jacques  
75979 Paris CEDEX 14

### Daniel Garin

Professeur agrégé du Val-de-Grâce  
Centre de recherche du service de santé des armées  
Unité Virologie  
24 avenue des Maquis-du-Grésivaudan  
BP 87  
38702 La Tronche CEDEX

### Antoine Gessain

Chef d'unité  
Unité d'Épidémiologie et Physiopathologie des virus oncogènes  
Département de Virologie Institut Pasteur  
28 rue du Docteur-Roux  
75724 Paris CEDEX 15

### Frédérique Gouriet

Chef de clinique des Universités  
Assistant des hôpitaux  
Unité des Rickettsies  
CNRS UMR 6020  
Faculté de Médecine  
27 boulevard Jean-Moulin  
13385 Marseille CEDEX 5

### Jacques Jourdan

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service des Maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Caremeau  
Place du Professeur-Robert-Debré  
30029 Nîmes CEDEX

### René Laurent

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpital Saint-Jacques  
2 place Saint-Jacques  
25030 Besançon CEDEX

### Jean-Philippe Lavigne

Maître de conférence universitaire  
Praticien hospitalier  
Laboratoire de Bactériologie et de Virologie  
Hôpital Caremeau  
Place du Professeur-Robert-Debré  
30029 Nîmes CEDEX

### Dan Lipsker

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Service de Dermatologie  
Hôpitaux universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital  
67091 Strasbourg CEDEX

### Antoine Mahé

Praticien hospitalier  
Institut d'Hygiène sociale  
BP 7045  
Dakar-Fann  
Sénégal

**Myriam Marque**

Chef de clinique des Universités  
 Assistant des hôpitaux  
 Service de Dermatologie  
 Hôpital Caremeau  
 Place du Professeur-Robert-Debré  
 30029 Nîmes CEDEX

**Philippe Modiano**

Professeur des Universités  
 Praticien hospitalier  
 Service de Dermatologie  
 Hôpital Saint-Philibert  
 115 rue du Grand-But  
 59462 Lomme CEDEX

**Jean-Jacques Morand**

Professeur des Universités  
 Praticien hospitalier  
 Hôpital d'instruction des armées Laveran  
 30 boulevard de Laveran  
 BP 50  
 13998 Marseille Armées

**Catherine Morant**

Dermatologue  
 Service de Médecine interne  
 Polyclinique de Hénin-Beaumont  
 BP 199  
 62256 Hénin-Beaumont CEDEX

**Nadia Raison-Peyron**

Praticien hospitalier  
 Service de Dermatologie  
 Hôpital Saint-Éloi  
 80 avenue Augustin-Fliche  
 34295 Montpellier CEDEX 5

**Didier Raoult**

Professeur des Universités  
 Praticien hospitalier  
 Unité des Rickettsies  
 CNRS UMR 6020  
 Faculté de Médecine  
 27 boulevard Jean-Moulin  
 13385 Marseille CEDEX 5

**Alfredo Rebora**

Directeur et chef de service de la clinique dermatologique  
 Université de Gênes  
 Istituto di dermatologia dell'università  
 Viale Benedetto XV, 7  
 16132 Gênes  
 Italie

**Ziad Reguiaï**

Praticien hospitalier  
 Service de Dermatologie  
 Hôpital Robert-Debré  
 Avenue du Général-Koenig  
 51092 Reims CEDEX

**Franco Rongioletti**

Premier dirigeant et  
 professeur à contrat de la clinique dermatologique  
 Université de Gênes  
 Istituto di dermatologia dell'università  
 Viale Benedetto XV, 7  
 16132 Gênes  
 Italie

**Clarisse Rivery**

Chef de clinique des Universités  
 Assistant des hôpitaux  
 Unité des Rickettsies  
 CNRS UMR 6020  
 Faculté de Médecine  
 27 boulevard Jean-Moulin  
 13385 Marseille CEDEX 5

**Jean-Luc Schmutz**

Professeur des Universités  
 Praticien hospitalier  
 Service de Dermatologie  
 Hôpital Fournier  
 36 quai de la Bataille  
 54035 Nancy

**Albert Sotto**

Professeur des Universités  
 Praticien hospitalier  
 Service des Maladies infectieuses et tropicales  
 Hôpital Caremeau  
 Place du Professeur-Robert-Debré  
 30029 Nîmes CEDEX

**Roland Viraben**

Praticien hospitalier  
 Service de Dermatologie et de Médecine sociale  
 Hôpital La Grave  
 Place Lange  
 31059 Toulouse CEDEX 9

# Préface

**J**e suis très heureux de préfacer cette série de 5 volumes intitulée *Dermatologie et Médecine*. Le titre m'a d'abord un peu surpris. En effet, un lecteur profane ou superficiel pourrait à première vue croire que la « Dermatologie » n'est pas de la « Médecine » et que, dans cette série publiée aux éditions Springer sous la direction du docteur Bessis, les auteurs vont néanmoins s'évertuer à démontrer le contraire. Que c'est comme si l'on voulait démontrer que l'astrologie est vraiment une science en intitulant un ouvrage ou une série de publications « Astrologie et Sciences » !

Fort heureusement, il n'en est rien. La « Dermatologie » est une science médicale, celle de la pathologie du plus vaste et du plus lourd des organes humains, enveloppant le corps charnel, englobant les zones cutané-muqueuses transitionnelles oculaires, bucco-labiales et ano-génitales. Elle fut certes autrefois, et elle l'est encore des fois de nos jours, considérée par des confrères d'autres disciplines comme une spécialité médicale à part, pas vraiment indispensable, pas vraiment sérieuse, où il n'y a pas d'urgence, où les soins locaux salissants inspiraient une certaine répugnance, où la bénignité relative des affections traitées n'engageait pas la santé publique, malgré l'appropriation par les dermatologues des maladies dites vénériennes, où les pratiques médicales faisaient volontiers traiter les dermatologues de tanneurs ou de mégissiers.

On a même failli craindre que la dermatologie ne soit entièrement « soluble » dans les autres disciplines médicales, surtout après la création, notamment en France, de spécialités interdisciplinaires basées non sur la pathologie d'organe, mais sur le substrat étiologique ou pathogénique présumé des affections censées être prises en charge par ces nouveaux spécialistes « transversaux », les infectiologues, les immuno-allergologues, les généticiens, les cancérologues... Des prophètes inquiets voyaient déjà les eczémas et le psoriasis en immunologie clinique, les pyodermes et les mycoses en infectiologie, les acnés et les alopécies en endocrinologie, les nævus et les carcinomes cutanés dans les centres anticancéreux... Il y eut de toute évidence quelques redistributions de rôles, notamment en matière de MST, devenues des IST, davantage d'actes opératoires pris en charge par des chirurgiens plasticiens non dermatologues, mais aussi des réorientations internes dans notre spécialité même, avec davantage de dermatologues se tournant vers la médecine esthétique et se familiarisant plus avec les lasers, les fillings et les minigrafts qu'avec les médicaments immunomodulateurs et les biothérapies. Avec cet argument imparable pour justifier cette orientation : « Il faut bien vivre de son métier ! » L'augmentation des servitudes administratives et déontologiques est souvent invoquée comme une des causes déterminantes de ce choix.

Cette évolution n'a en fin de compte pas eu d'effets pervers sur le contenu et sur la pratique de la spécialité. Elle a en revanche nettement fait apparaître que l'abondance des lésions et des syndromes cutanés élémentaires et des entités qu'elles expriment, leur reconnaissance facile par les spécialistes formés à cette discipline, et leur accès direct à l'inspection et au prélèvement rendaient l'avis des dermatologues indispensable dans les disciplines transversales dans lesquelles on craignait de voir fondre la nôtre. Les dermatologues ont acquis avec cette évolution, en quelques décennies, un état d'esprit de plus en plus « interniste » et ont pu se convaincre et convaincre autrui que la grande majorité des maladies cutanées, hormis quelques dermatoses exogènes ou mécanogènes, s'inscrivent dans le contexte d'affections systémiques. Ils sont souvent aux avant-postes dans la suspicion puis la reconnaissance diagnostique de ces affections, par la démarche séméiologique et nosologique propre à la spécialité, qui n'a pas vieilli, mais s'est au contraire enrichie par les contacts multidisciplinaires. N'était-il d'ailleurs pas logique de prévoir que la pathologie de l'enveloppe du corps entier ne pouvait que renforcer le concept et le besoin d'une pratique médicale dite de l'« homme global », qui reviennent sans cesse dans les propos de l'éthique médicale et dans les objectifs d'enseignement et de formation professionnelle ?

L'ouvrage collectif coordonné par Didier Bessis avec la collaboration de Bernard Guillot et de Jean-Jacques Guilhaud, tous les trois de Montpellier, et de Camille Francès de Paris, avec de très nombreux auteurs, une centaine au total, presque tous français, est exemplaire de cette évolution de notre spécialité. Les nombreux chapitres, plus de 120 répartis en 5 volumes, montrent qu'elle interfère sans arrêt avec les autres spécialités pour l'identification et la prise en charge d'innombrables maladies générales, depuis le lupus érythémateux jusqu'aux états psychotiques. La « Dermatologie », c'est vraiment de la « Médecine » de l'homme global. La lecture et la consultation fréquente de cette série d'ouvrages sauront vous en convaincre.

*Professeur Édouard Grosshans  
Strasbourg, France*

# Avant-propos

Ce deuxième volume de *Dermatologie et Médecine* est consacré aux manifestations cutanées et muqueuses des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques.

Les vingt premiers chapitres traitent des maladies infectieuses à expression dermatologique marquée : affections communes bactériennes, virales, fongiques et parasitaires observées en métropole et sous les tropiques ; infections sexuellement transmissibles ; manifestations dermatologiques liées aux agents infectieux émergents et candidats potentiels au bioterrorisme ; infections cutanées secondaires aux envenimations et aux blessures animales.

Les cinq chapitres consacrés aux maladies métaboliques à expression cutanée, et tout particulièrement héréditaires, rappellent le rôle essentiel du dermatologue dans le dépistage précoce et le traitement d'affections encore considérées à tort comme essentiellement infantiles.

Enfin la toxicologie dermatologique chimique et secondaire à la toxicomanie fait l'objet de deux chapitres synthétiques et originaux sur des sujets souvent oubliés ou méconnus de notre spécialité.

La rédaction des textes a été confiée à des experts de ces affections, pour la plupart dermatologues ou internistes infectiologues. Poursuivant l'esprit d'un ouvrage destiné prioritairement au clinicien dermatologue et interniste, l'illustration couleur est abondante et didactique, agrémentée d'une mise en pages attrayante pour une lecture aisée et accessible.

Mes remerciements vont à l'ensemble des auteurs et collaborateurs pour leur confiance mais également leur patience après les nombreuses relectures, sans oublier les collègues qui m'ont prêté sans réserve leur iconographie.

*Didier Bessis*

# Sommaire

## MALADIES INFECTIEUSES

- |                                                                                                              |                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>22</b> Infections bactériennes systémiques<br><i>Éric Caumes</i>                                          | <b>32</b> Infections à poxvirus et fièvres hémorragiques virales<br><i>Francis Carsuzaa, Daniel Garin</i>                 |
| <b>23</b> Infections cutanées staphylococciques et streptococciques<br><i>Ziad Reguiaï, Philippe Bernard</i> | <b>33</b> Hépatites virales<br><i>Marie-Sylvie Doutre</i>                                                                 |
| <b>24</b> Bartonelloses<br><i>Frédérique Gouriet, Didier Raoult</i>                                          | <b>34</b> Infection par le VIH<br><i>Christian Aquilina, Roland Viraben</i>                                               |
| <b>25</b> Borréliose européenne et borréliose de Lyme<br><i>Dan Lipsker, Peggy Boeckler</i>                  | <b>35</b> Exanthèmes et énanthèmes infectieux stéréotypés<br><i>Didier Bessis</i>                                         |
| <b>26</b> Rickettsioses<br><i>Clarisse Rovero, Didier Raoult</i>                                             | <b>36</b> Infection par le rétrovirus humain oncogène HTLV-1<br><i>Antoine Mahé, Antoine Gessain</i>                      |
| <b>27</b> Tuberculose cutanée<br><i>Catherine Morant, Philippe Modiano</i>                                   | <b>37</b> Infections fongiques systémiques<br><i>Jacqueline Chevrant-Breton, Sylviane Chevrier</i>                        |
| <b>28</b> Lèpre<br><i>Pierre Bobin</i>                                                                       | <b>38</b> Infections sexuellement transmissibles : syphilis, urétrites et condylomes<br><i>David Farhi, Nicolas Dupin</i> |
| <b>29</b> Mycobactérioses atypiques<br><i>Jean-Luc Schmutz</i>                                               | <b>39</b> Leishmanioses cutanées<br><i>Jean-Pierre Dedet</i>                                                              |
| <b>30</b> Autres infections bactériennes<br><i>Jean-Philippe Lavigne, Jacques Jourdan, Albert Sotto</i>      | <b>40</b> Dermatologie du voyageur et du migrant au retour des tropiques<br><i>Jean-Jacques Morand</i>                    |
| <b>31</b> Infections à <i>Herpesviridae</i><br><i>René Laurent</i>                                           |                                                                                                                           |



- 41** Envenimations et blessures  
animales  
*Jean-Jacques Morand*

### **MALADIES MÉTABOLIQUES**

- 42** Maladies métaboliques héréditaires  
*Jacqueline Chevrant-Breton, Didier  
Bessis*
- 43** Porphyries cutanées  
*Didier Bessis, Myriam Marque,  
Olivier Dereure*

- 44** Mucinoses cutanées  
*Franco Rongioletti, Alfredo Rebora*
- 45** Xanthomatoses  
*Henri Adamski*
- 46** Calcinoses et ossifications cutanées  
*Bernard Cribier*

### **TOXICOLOGIE**

- 47** Toxicomanies  
*Pascal Del Giudice*
- 48** Intoxications chimiques  
*Nadia Raison-Peyron*

# *Maladies infectieuses*

# 22 Infections bactériennes systémiques

Éric Caumes

Physiopathologie des signes cutanés au cours des infections systémiques 22-1

Polymorphisme des signes cutanés 22-2

Purpura 22-2

Exanthème 22-4

Chancres 22-8

Agent pathogène pouvant être isolé à partir des lésions cutanées 22-8

Conclusion 22-8

Références 22-8

Les relations entre signes dermatologiques et infections bactériennes systémiques sont complexes. Les signes cutanéomuqueux pouvant révéler des maladies infectieuses sont aussi variés dans leur expression dermatologique que les infections responsables sont nombreuses. Ces infections sont le plus souvent d'origine bactérienne ou virale, plus rarement parasitaire, parfois fongique, notamment chez l'immunodéprimé<sup>1,2</sup>. Dans une démarche clinique, nous irons du signe dermatologique à l'agent pathogène potentiel, en passant par la physiopathologie. Nous limiterons notre propos aux infections bactériennes systémiques tout en laissant de côté les cas de l'hypodermite bactérienne aiguë nécrosante avec syndrome septique et les infections de l'immunodéprimé, traités par ailleurs.



## Physiopathologie des signes cutanés au cours des infections systémiques

On peut distinguer arbitrairement les signes cutanés liés à l'hôte et ceux liés à l'agent infectieux, mais certaines manifestations cutanées n'ont pas d'explication claire et, surtout, les étiologies sont potentiellement intriquées dans certaines situations : syndromes de choc toxique streptococcique ou staphylococcique, purpura fulminans.

Au cours d'une infection bactérienne systémique, la présence de l'agent pathogène peut se manifester, directement, au niveau de la porte d'entrée cutanée ou muqueuse (tache noire, escarre, chancre, abcès...) (fig. 22.1) ou par des localisations secondaires cutanées. Ces « métastases » cutanées septiques, observées au cours de certaines bactériémies (mais aussi virémies ou fungémies), peuvent se présenter sous forme de vésicules, pustules, nodules ou abcès (fig. 22.2). Ces manifestations dermatologiques sont fondamentales à reconnaître car elles permettent de confirmer le diagnos-

tic microbiologique très rapidement (parfois dès l'examen direct) par des prélèvements cutanés faits au niveau de la porte d'entrée ou de métastases cutanées septiques.

Certaines bactéries secrètent aussi des toxines responsables de manifestations cutanées et notamment d'exanthèmes « toxiniques ». Certains streptocoques (sérotypes M1 et M3) sont responsables de la scarlatine et du syndrome de choc toxique streptococcique, tous les intermédiaires étant possibles entre ces différents extrêmes. Certains staphylocoques sont responsables du syndrome de choc toxique staphylococcique et de la staphylococcie exfoliante ou épidermolyse staphylococcique aiguë ou syndrome de Ritter-Lyell (*staphylococcal scalded skin syndrome* [SSSS]). Dans le syndrome de choc toxique streptococcique (et probablement aussi staphylococcique), la physiopathologie fait intervenir la bactérie par la sécrétion de toxines aboutissant à libération massive de cytokines inflammatoires (interleukine 1 [IL-1], IL-6, interféron  $\gamma$  [INF- $\gamma$ ], *tumor necrosis factor*  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] et  $\beta$ ...) mais aussi l'hôte, la réponse aux superantigènes variant selon les individus, ce qui explique les différents tableaux cliniques observés en cas d'infection de plusieurs personnes par une même souche<sup>3</sup>. Les cytokines, mises en jeu dans la réaction immunitaire, peuvent aussi être à l'origine de vascularites, de purpura, de nécrose, d'un syndrome de gangrène distale ou d'urticaire aiguë. Le purpura fulminans est devenu un autre exemple de syndrome où les signes cutanés et généraux sévères semblent davantage être dus à la réponse anormale de l'hôte à la sécrétion de certaines toxines par la bactérie responsable (habituellement, mais pas toujours, un méningocoque) qu'aux toxines elle-mêmes. Par exemple, le purpura fulminans est probablement en rapport, dans les infections à méningocoques, avec une anomalie dans la voie de l'activation de la protéine C ou de la protéine S<sup>4</sup>.



**Fig. 22.1** Lésion escarrotique du scalp après piqûre de tique. L'amplification génomique par PCR à partir d'une biopsie cutanée permettra d'identifier la rickettsie pathogène ; *R. mongolitimonae*



### Polymorphisme des signes cutanés

Les signes et syndromes cutanés observés au cours des maladies infectieuses sont nombreux (tableau 22.1)<sup>1,2</sup>. Si l'on se focalise sur les formes systémiques des infections bactériennes, ils peuvent être arbitrairement regroupés en trois entités : purpura, exanthème et chancre (tableau 22.2).

#### Purpura

Le purpura est défini par une lésion cutanée plane ou discrètement surélevée, de taille variable, de la petite macule à la plaque, érythémateuse, ou plus foncée, ecchymotique. Il ne s'efface pas à la vitropression. Sa présence au cours d'une maladie infectieuse n'est pas univoque mais elle doit toujours être considérée comme un signe de gravité d'autant que le purpura est rapidement extensif ou s'intègre dans le cadre d'une fièvre hémorragique. Toute lésion purpurique survenant dans un contexte fébrile doit impérativement faire l'objet d'une cartographie, à l'entrée, et être suivie d'heure en heure, l'extension rapide devant conduire au transfert du patient dans une unité de soins intensifs.



**Fig. 22.2** Lésions purpuriques et pustuliennes plantaires au cours d'embolies systémiques septiques staphylococciques d'origine valvulaire cardiaque

**Purpura fulminans** Un purpura fébrile doit systématiquement faire évoquer le purpura fulminans, habituellement méningococcique<sup>4</sup>. Le purpura fulminans est un syndrome clinique défini par un purpura, d'extension rapide et rapidement nécrotique, d'origine infectieuse. Toute lésion purpurique, douloureuse, d'apparition brutale, de plus de 3 mm de diamètre, d'aspect nécrotique ou réticulé, et d'extension rapide est donc suspecte, quand elle survient en climat fébrile. Les lésions cutanées, purpuriques ou ecchymotiques, sont habituellement caractéristiques par leur aspect nécrotique et douloureux et leur évolution explosive (fig. 22.3). L'évolution se fait de façon rapidement extensive, d'heure en heure, vers des placards ecchymotiques et nécrotiques diffus. Une complication classique du purpura fulminans est la nécrose digitale distale (fig. 22.4) qui peut aboutir à des amputations de doigts.

D'autres infections bactériennes peuvent se manifester par un purpura fulminans. Dans une série finlandaise de dix cas, cinq sont dus au méningocoque, deux au pneumocoque, deux à *Capnocytophaga canimorsus* et un au staphylocoque doré<sup>5</sup>. Le purpura fulminans a également été décrit au cours d'infections à streptocoques et à *Haemophilus influenzae*. Le pronostic est considéré comme étant d'une telle gravité qu'il s'agit de la seule maladie fébrile pour laquelle une antibiothérapie parentérale par ceftriaxone peut être administrée dès la constatation du purpura, avant tout transfert vers un hôpital ou un service spécialisé. Certains auteurs ont suggéré que l'administration de protéine C acti-

**Tableau 22.1** Manifestations cutanées des infections bactériennes systémiques (mycobactéries et infections sexuellement transmissibles exclues)

| Maladie                                   | Manifestations cutanées                                                                                             | Bactéries responsables                                                        |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Rhumatisme articulaire aigu               | Nodosités de Meynet, érythème marginé                                                                               | Streptocoques du groupe A                                                     |
| Endocardite lente ou subaiguë             | Purpura pétéchiol, nodosité d'Osler, placards palmo-plantaires de Janeway, hémorragies sous-unguéales en flammèches | Streptocoques                                                                 |
| Endocardite aiguë                         | Embolie septique périphérique : pustules, abcès, purpura pustuleux                                                  | <i>S. aureus</i> , Bacilles à Gram négatif                                    |
| Scarlatine                                | Exanthème diffus micropapuleux, glossite caractéristique                                                            | Streptocoque du groupe A                                                      |
| Épidermolyse staphylococcique aiguë       | Épidermolyse                                                                                                        | <i>S. aureus</i> produisant une exfoliatine                                   |
| Méningococcémie chronique                 | Macules, papules, nodules aseptiques et hémorragies. Purpura                                                        | Méningocoques                                                                 |
| Fièvre typhoïde*                          | Taches rosées lenticulaires, angine de Duguet, purpura                                                              | <i>Salmonella typhi</i>                                                       |
| Bartonellose (maladie de Carrion)*        | Verruga peruana : forme miliaire, nodulaire                                                                         | <i>Bartonella bacilliformis</i>                                               |
| Fièvre des tranchées                      | Exanthème maculopapuleux                                                                                            | <i>Bartonella quintana</i>                                                    |
| Angiomatose bacillaire                    | Papulonodule angiomateux                                                                                            | <i>Bartonella henselae</i> , <i>B. quintana</i>                               |
| Brucellose                                | Exanthème maculopapuleux                                                                                            | <i>Brucella melitensis</i> , <i>B. abortus suis</i> , <i>B. abortus bovis</i> |
| Haverhilliose**                           | Exanthème maculopapuleux                                                                                            | <i>Streptobacillus moniliformis</i>                                           |
| Sodoku**                                  | Escarre d'inoculation, exanthème maculo-papuleux                                                                    | <i>Spirillum minus</i>                                                        |
| Mélioïdose* (formes aiguës et chroniques) | Abcès sous-cutané métastatiques                                                                                     | <i>Pseudomonas pseudomallei</i>                                               |
| Maladie de Lyme                           | Érythème migrant, lymphocytome cutané bénin, acrodermatite chronique atrophiante                                    | <i>Borrelia burgdorferi</i>                                                   |
| Leptospirose                              | Exanthème orangé                                                                                                    | <i>Leptospira</i> sp.                                                         |
| Rickettsioses                             | Exanthème fébrile ± tache noire                                                                                     | <i>Rickettsia</i> sp.                                                         |
| Mycoplasmes                               | Exanthème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe                                                         | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                                  |

\* Répartition géographique limitée

\*\* Maladies d'inoculation

vée recombinante pourrait être bénéfique pour compenser le déficit en protéine C activée semblant être à la base du purpura fulminans.

**Purpura non fulminans** Dans certaines formes de septicémies à méningocoques, moins foudroyantes que le purpura fulminans, les lésions cutanées, plus ou moins purpuriques et non extensives, sont associées à des manifestations articulaires et à une fièvre. Un tableau identique est observé au cours des infections disséminées à gonocoques,

mais les lésions cutanées sont moins nombreuses, plus polymorphes (associant macules, papules, pustules et pétéchie) et distribuées de préférence au niveau des petites articulations et des extrémités. La présence d'un purpura peut aussi s'observer au cours d'autres infections bactériennes : infections streptococciques (endocardite, etc.), certaines rickettsioses (fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, fièvre boutonnière méditerranéenne dans sa forme grave, typhus exanthématique, dit épidémique), infections rares

**Tableau 22.2** Étiologies bactériennes des principaux syndromes dermatologiques observés au cours des infections systémiques

| Syndrome dermatologique  | Manifestations cutanées                               | Bactéries responsables                                                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Purpura fulminans        | Purpura rapidement extensif et nécrotique             | Méningocoques +++ ; pneumocoques ; <i>Haemophilus influenzae</i> , staphylocoques                |
| Purpura vasculaire       | Purpura infiltré souvent pustuleux                    | Méningocoques, gonocoques, rickettsies, salmonelles                                              |
| Syndrome de choc toxique | Exanthème vésiculo-bulleux secondairement desquamatif | <i>S. aureus</i> produisant la toxine TSST-1 ; streptocoques produisant des toxines érythrogènes |





Coll. D. Bessis

**Fig. 22.3** Purpura fulminans méningococcique : macules nécrotiques « étoilées » et rapidement extensives des jambes

souvent transmises après morsure de rat (streptobacillose, sodoku).

**Purpura vasculaire** Les vascularites cutanées sont définies histologiquement par une atteinte inflammatoire de la paroi des artérioles, veinules, capillaires du derme. L'aspect clinique classique est le purpura vasculaire. Par opposition au purpura plaquettaire, il est infiltré, palpable, prédominant aux membres inférieurs, polymorphe (pétéchial, ecchymotique, pustuleux, bulleux, nécrotique) et associé à d'autres signes cutanés (papules, nodules, hémorragies, urticaire, livédo) (fig. 22.5). Une atteinte viscérale doit être systématiquement recherchée.

Même si les étiologies infectieuses du purpura vasculaire sont surtout virales, il peut aussi être observé au cours de nombreuses infections bactériennes (streptocoques, méningocoques, gonocoques...) et par des mycobactéries<sup>6</sup>. L'érythème noueux lépreux, observé au cours de l'évolution de certains cas de maladie de Hansen, est considéré comme une vascularite. Quelques observations de purpura vasculaire ont été décrites au cours de la tuberculose<sup>7</sup>.

**Purpura hémorragique** Un purpura fébrile doit faire évoquer systématiquement une fièvre hémorragique virale mais un tableau d'hémorragies diffuses peut également être observé au cours d'autres infections notamment bactériennes ou le paludisme grave, en cas de coagulation intravasculaire disséminée (tableau 22.3). En cas de fièvres hémor-



Coll. D. Bessis

**Fig. 22.5** Purpura vasculaire de jambe : association de lésions purpuriques pétéchiales, vésiculeuses et nécrotiques

ragiques virales, le contexte est en général différent aux plans épidémiologique (retour de destinations exotiques, mais pas toujours) et clinique (tableau d'hémorragies cutanées, muqueuses et viscérales).

Ce sont surtout les viroses, et plus particulièrement certaines arboviroses (viroses transmises par piqûres ou morsures d'arthropodes = « *arthropod born virus* ») et anthropozoonoses (zoonoses transmises accidentellement à l'homme), qui peuvent être à l'origine d'une fièvre hémorragique (tableau 22.3).

### Exanthème

L'exanthème peut se définir comme une éruption érythémateuse, aiguë, diffuse, généralisée (fig. 22.6). Le terme de « rash » est considéré comme obsolète et le terme d'exanthème doit continuer à être utilisé en langue française<sup>8</sup>. Il est d'ailleurs plus précis que celui de rash qui signifie, en anglais, « éruption cutanée ». Cette définition ne préjuge pas de la lésion élémentaire dermatologique (qui peut être une macule, une papule, une vésicule, une pustule, une bulle, voire leur association) ni de sa couleur (plus ou moins érythémateuse, purpurique, ecchymotique). Elle permet aussi de s'affranchir des descriptions historiques (« morbilliformes », « scarlatiniformes », etc.), source de raccourcis cliniques et d'erreurs diagnostiques<sup>9</sup>. Toutefois, le nombre d'éléments cutanés à partir duquel on peut parler d'exanthème n'est pas défini clairement et l'amalgame fait ici entre les exanthèmes généralisés et les infections systémiques avec localisations cutanées septiques secondaires peut se discuter.

Faire le diagnostic étiologique d'un exanthème fébrile est utile à plusieurs titres : 1° pour prendre en charge, en urgence, une affection menaçant le pronostic vital (staphylococcie, streptococcie, méningococcie...) à court terme ; 2° pour décider de l'éviction scolaire d'un jeune malade ; 3° pour prendre des précautions vis-à-vis de l'entourage, en particulier des femmes enceintes ; 4° pour déconseiller l'usage ultérieur du médicament responsable en cas de toxidermie. Les étiologies bactériennes sont nombreuses (encadré 22.A)<sup>10</sup>, mais, au terme de l'examen clinique initial, il faut avoir éliminé les urgences médicales (infections bactériennes, fièvres hémorragiques, toxidermies



Coll. Dr Ph. Corne, Montpellier

**Fig. 22.4** Purpura fulminans méningococcique compliqué de nécroses digitales distales

Tableau 22.3 Principales fièvres hémorragiques

| Parasites    | Bactéries                                               | Arbovirus                        | Autres virus                            |
|--------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
| Paludisme    | Septicémie (méningocoques, etc.)                        | Fièvre jaune                     | Fièvre de Lassa                         |
| Leishmaniose | Peste                                                   | Dengue                           | Maladie de Marburg                      |
|              | Fièvre récurrente cosmopolite ( <i>B. recurrentis</i> ) | Fièvre de la vallée du Rift      | Maladie d'Ebola                         |
|              | Leptospirose                                            | Fièvre hémorragique Crimée-Congo | Fièvre hémorragique d'Argentine         |
|              | Typhoïde                                                | Chikungunya                      | Fièvre hémorragique de Bolivie          |
|              | Fièvre des tranchées                                    | Fièvre hémorragique d'Omsk       | Rougeole grave                          |
|              | Typhus exanthématique                                   | Maladie de la forêt de Kyasanur  | Fièvre hémorragique avec syndrome rénal |

graves) et discuté les infections potentiellement contagieuses, de personne à personne, ou de la mère au fœtus parmi lesquelles on trouve quelques infections virales (rubéole, varicelle, cytomégalovirus [CMV], virus de l'immunodéficience humaine [VIH], parvovirus B19 et, côté bioterrorisme, la variole et les complications de la vaccination antivariolique), une seule parasitose (toxoplasmose) et une seule infection bactérienne (syphilis).

Les étiologies des exanthèmes fébriles se partagent en trois groupes à peu près égaux : un tiers d'origine indéterminée, un tiers de toxidermie, un tiers de cause infectieuse. En ce qui concerne les maladies infectieuses, six étiologies sont classiques : rougeole, rubéole, varicelle, roséole infantile ou exanthème subit (herpèsvirus humain de type 6 [HHV6]), mégalérythème épidémique (parvovirus B19) et scarlatine<sup>11</sup>. Dans une large série d'exanthèmes, définis comme « atypiques » (les six causes classiques, dès l'inclusion, n'étaient pas comprises), une étiologie a été retrouvée chez 76 patients (68 %) :

- 25 toxidermies, 32 infections virales soit 63 % des étiologies infectieuses : picornavirus (coxsackie, écho-, en-

térovirus), virus herpès (*Epstein-Barr virus* [EBV], CMV, HHV6, HHV7), virus de l'hépatite A, parvovirus B19, rotavirus, adénovirus ;

- 16 infections bactériennes soit 31 % des étiologies infectieuses : *S. pyogenes*, *S. aureus*, *A. haemophilus* ;
- 3 parasitoses (3 %) <sup>12</sup>.

Les éléments les plus importants dans la démarche diagnostique sont l'aspect morphologique de l'exanthème, l'existence d'un prurit et la présence de signes constitutionnels<sup>13</sup>. L'évaluation de la numération-formule sanguine, des plaquettes, des transaminases et de la protéine C réactive (CRP) sont utiles en première intention. En pratique, c'est l'aspect clinique de l'exanthème qui permet le plus souvent d'orienter initialement le diagnostic.

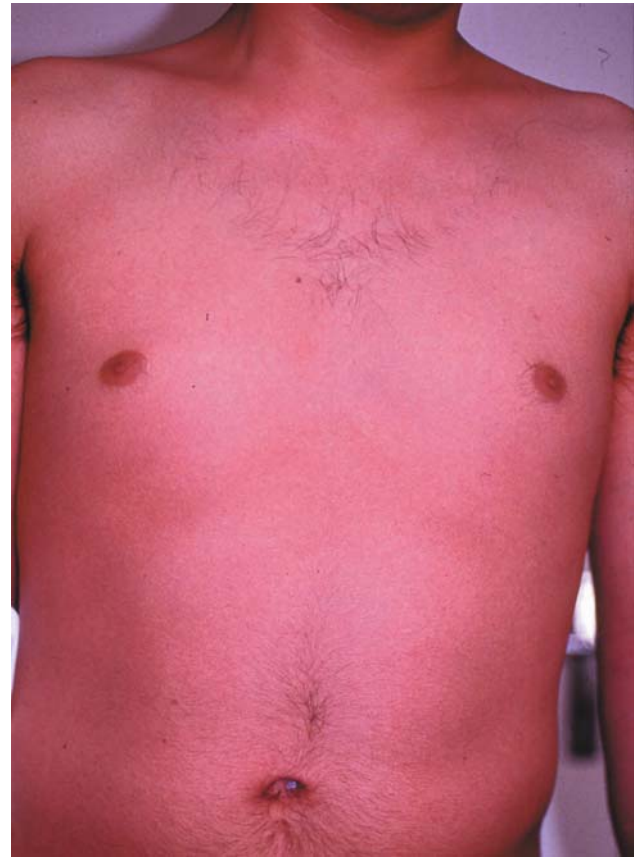
**Exanthème maculeux, papuleux, maculopapuleux** En dehors de la scarlatine (streptococcique), ce sont les étiologies virales qui sont responsables des tableaux classiques : rougeole, rubéole, exanthème subit, roséole infantile, mégalérythème épidémique, mais de nombreux autres virus peuvent être en cause (EBV, CMV, VIH, etc.).

Certains streptocoques et staphylocoques sont respon-

### Étiologies bactériennes des exanthèmes et des infections généralisées avec localisations cutanées métastatiques

1. Exanthème érythémateux maculeux et/ou papuleux
  - Syphilis secondaire (syphilides, roséole)
  - *M. pneumoniae*
  - Rickettsioses
    - a. Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (*R. rickettsi*).
    - b. Fièvre boutonneuse méditerranéenne (*R. conori*).
    - c. Typhus exanthématique (*R. prowazeki*)
    - d. Typhus murin (*R. mooseri*)
    - e. Typhus des broussailles (*Orientia tsutsugamuchi*)
  - Bartonellose : fièvre des tranchées (*Bartonella quintana*)
  - Fièvre Q (*Coxiella burnetii*)
  - Sodoku (*Spirillum minus*)
  - Fièvre typhoïde : taches rosées lenticulaires
  - Brucellose
  - Méningococcémie
  - Gonococcémie
  - Leptospirose (*Leptospira interrogans* sérotype ictéro-hémorragiae)
  - Haverhilliose (*Streptobacillus moniliformis*)
  - Tuberculose miliaire cutanée (*Mycobacterium tuberculosis*)
2. Exanthème érythémateux maculeux secondairement desquamatif
  - Scarlatine (streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A)
  - Syndrome de choc toxique (TSS) (certains staphylocoques et streptocoques du groupe A)
  - Épidermolyse staphylococcique aiguë
  - Maladie de Kawasaki (étiologie indéterminée, un virus pourrait être en cause)
  - Angine à *Corynebacterium haemolyticum*
3. Éléments vésiculeux ou pustuleux
  - Rickettsiose africaine à tiques (*R. africae*)
  - Rickettsial pox ou fièvre vésiculeuse (*R. akari*)
  - Septicémie à pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*)
  - Septicémie à *Vibrio vulnificus*
  - Méningococcémie
  - Gonococcémie
  - Mélioiidose

22.A



Coll. D. Bessis

**Fig. 22.6** Exemples d'exanthèmes maculeux et papuleux diffus fébriles d'étiologie indéterminée

sables de la scarlatine et des syndromes de choc toxique streptococcique et staphylococcique<sup>14,15</sup>. Ces bactéries sont ainsi à l'origine d'un exanthème maculeux, avec desquamation post-éruptive marquée, par le biais d'une libération de toxines, entérotoxines et toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) pour le staphylocoque, exotoxines pyrogènes pour le streptocoque. Ces toxines ont une activité superantigénique car elles activent de façon polyclonale les lymphocytes T et entraînent la libération massive de cytokines, responsable du choc par augmentation de la perméabilité capillaire. Il faut également garder à l'esprit l'apparition de souches particulièrement virulentes de staphylocoques sécréteurs de la leucocidine de Pantou et Valentine, toxine responsable de nécrose tissulaire, principalement décrite au niveau pulmonaire (pneumonie nécrosante rapidement fatale) et cutanée (furuncles, abcès). Ces infections toxiques sont des urgences vitales. Le traitement est une association devant, si possible, comprendre la clindamycine ou, mieux, le linézolide étant donné leur potentiel pouvoir antitoxinique et la meilleure couverture antistreptococcique et antistaphylococcique de cette dernière. Pour les staphylococcies, il faut tenir compte de l'émergence potentielle, en milieu communautaire, d'infections à staphylocoque doré méticilline résistant, qui obligera à l'abandon de toutes les  $\beta$ -lactamines en première intention quand le pronostic vital est en jeu. Pour le streptocoque, la sensibilité aux  $\beta$ -lactamines reste constante mais la résistance aux macrolides augmente et est le plus souvent croisée avec

les autres antibiotiques de la même famille (synergistines, clindamycine, kétolides).

Le choc toxique staphylococcique a été décrit initialement chez des femmes utilisant des tampons absorbants au cours des règles<sup>14</sup>. Actuellement, la porte d'entrée est plutôt une infection cutanée. La définition du choc toxique staphylococcique repose sur la présence d'un certain nombre de critères (**encadré 22.B**). Le taux de létalité peut atteindre 10 %.

Le choc toxique streptococcique est de description plus récente<sup>15</sup>. Par rapport à son homologue staphylococcique, il est plus fréquent, plus grave, et les hémocultures plus souvent positives. Il est observé dans 10 % des infections invasives à streptocoques et 20 % des septicémies à streptocoques. Le taux de létalité du syndrome de choc toxique streptococcique varie de 37 à 75 % selon les études. La définition du choc toxique streptococcique repose sur la présence d'un certain nombre de critères cliniques et biologiques qui s'ajoutent au fait d'isoler le streptocoque au niveau d'un site (os, organe profond, site chirurgical...) ou d'un liquide (sang, liquide céphalo-rachidien [LCR], séreuse...) normalement stérile. Chez l'adulte, ce syndrome de choc toxique est caractérisé par une hypotension artérielle et deux des six critères suivants : élévation de la créatinine, des transaminases, diminution des plaquettes, présence d'un exanthème érythémato-desquamatif, d'une nécrose cutanée ou des tissus mous, de signes de coagulation intravasculaire disséminée, ou de détresse respiratoire<sup>15</sup>.



**Critères diagnostiques du choc toxique staphylococcique (3 critères majeurs plus ou moins 3 critères mineurs)****Critères majeurs**

Hypotension artérielle :

— pression artérielle &lt; 90 mmHg pour l'adulte

— hypotension orthostatique

Température &gt; 38 °C

Éruption maculeuse généralisée et desquamation

**Critères mineurs**

Diarrhée, vomissements

Myalgies, créatine phosphokinase (CPK) supérieure à la norme

Hyperhémie vaginale, pharyngée ou conjonctivale

Urée ou créatininémie supérieure à 2 fois la norme

Leucocyturie abactérienne

Hyperbilirubinémie supérieure à 2 fois la norme

Alanine aminéo-transférase (ALAT) supérieure à 2 fois la norme

Thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup>

Désorientation, troubles de la conscience

22.B

La scarlatine est une forme mineure du choc toxique streptococcique.

Les autres bactéries responsables d'infections sévères avec exanthème maculopapuleux sont plus rares. L'éhrlichiose a été associée à un syndrome de choc toxique (érythème diffus, fièvre élevée, hypotension artérielle, défaillance multiviscérale) et les angines à *Corynebacterium haemolyticum* à un exanthème diffus. D'autres infections bactériennes doivent être gardées à l'esprit (leptospirose, typhoïde, infection à *Mycoplasma pneumoniae*, syphilis, maladie de Lyme, certaines rickettsioses, certaines bartonelloses...) (encadré 22.A). Et d'une manière générale, devant un exanthème fébrile « sévère », il faut se garder des « coques » (strepto-, staphylo-, méningo- et gonocoques) qui relèvent d'une antibiothérapie adaptée en urgence.

Parmi les parasitoses, seules la trichinose, la toxoplasmose et la trypanosomose peuvent s'associer à un exanthème, plutôt urticarien pour la trichinose, mais éventuellement maculeux ou maculopapuleux pour la toxoplasmose aiguë et la trypanosomose africaine en phase lymphatico-sanguine (trypanides).

Les étiologies médicamenteuses restent les plus fréquentes causes d'exanthème maculo-papuleux et un interrogatoire « policier » doit systématiquement rechercher une prise médicamenteuse à interrompre.

**Exanthème vésiculeux, pustuleux, bulleux** Les étiologies peuvent être bactériennes ou virales, en dehors de l'immunodéprimé, chez lequel il faudra aussi s'inquiéter des étiologies fongiques, parasitaires (acanthamébose) et d'une infection par le pyocyanique (ecthyma gangréneux). Les principales infections bactériennes systémiques associées à des lésions vésiculeuses, bulleuses ou pustuleuses sont les infections à staphylocoques, gonocoques, méningocoques, ou par *Vibrio vulnificus*, ou le bacille pyocyanique, la mélioiidose et certaines rickettsioses (fièvre africaine à tiques, rickettsial pox). Dans ce cadre, ces infections sont davantage responsables de métastases cutanées septiques que d'un exanthème généralisé, ce dont témoigne le petit nombre d'éléments cutanés. L'ecthyma gangréneux représente la localisation cutanée suppurée d'une septicémie à pyocyanique chez les immunodéprimés. Il est évoqué devant une ulcération cutanée nécrotique, à l'emporte-pièce, extensive, indurée, inflammatoire, succédant souvent à une lésion vésiculo-bulleuse ou hémorragique dans un contexte septicémique. Le diagnostic en est

facilement confirmé par le prélèvement bactériologique local.

Certains staphylocoques, sécréteurs de toxines particulières (exfoliatines) peuvent causer des exanthèmes vésiculeux ou bulleux, responsables de la staphylococcie exfoliante (ou épidermolyse staphylococcique aiguë ou syndrome de Ritter-Lyell ou « *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) »<sup>14</sup> (fig. 22.7). En fait, tous les intermédiaires sont possibles entre l'impétigo bulleux et l'exfoliation généralisée (l'épidermolyse peut atteindre 90 % de la surface corporelle) en passant par des formes plus localisées d'exfoliation. Toutes ces formes sont dues à des exfoliatines qui clivent la couche superficielle de l'épiderme (action sur la desmoglénine-1). Il n'y a pas d'atteinte du derme ni des mu-



Coll. D. Bessis

**Fig. 22.7** Épidermolyse staphylococcique aiguë : exanthème diffus et exfoliation (signe de Nikolsky) localisée aux plis du cou et à la partie haute du dos

queuses. La recherche et le traitement, si possible chirurgical, de la porte d'entrée sont une priorité car la persistance de celle-ci s'accompagne de la poursuite de la sécrétion de toxine en dépit de l'antibiothérapie systématique. Le traitement local est particulièrement important et s'apparente à celui des grandes brûlures.

Les étiologies virales sont dominées par les herpès viraux à HSV (*Herpes gladiatorum*, eczéma herpeticum) ou VZV (varicelle, zona généralisé), et les poxviroses (variole, qu'il faut garder à l'esprit ; vaccine généralisée et eczéma vaccinatum chez les personnes vaccinées, pour des raisons professionnelles, contre la variole).

### Chancre

Le chancre d'inoculation est caractérisé par une ulcération muqueuse ou cutanée, ouverte ou recouverte d'une croûte noire. L'aspect du chancre est un élément d'orientation diagnostique moins caractéristique que sa localisation. Quand il est associé à des signes généraux ou à un exanthème, il exprime le plus souvent une infection bactérienne, pour laquelle il y a un télescopage de la phase primaire (inoculation) et de la phase secondaire (dissémination), par ordre de fréquence : certaines rickettsioses, syphilis, maladie de Lyme, charbon, peste, sodoku. La trypanosomose africaine est la seule maladie parasitaire pouvant être associée à un chancre, souvent encore présent au moment de la phase lymphaticosanguine.



### Agent pathogène pouvant être isolé à partir des lésions cutanées

Dans certaines infections bactériennes systémiques, l'examen bactériologique du prélèvement cutané permet de faire un diagnostic étiologique élégant et rapide dès l'examen direct.

Les plus rentables des prélèvements sont ceux effectués au niveau de la porte d'entrée (chancre) et des localisations septiques secondaires à la peau (vésicules, pustules, bulles, abcès, éventuellement ulcères).

Des bactéries (staphylocoques, gonocoques, méningocoques, salmonelles, tréponèmes, etc.), des mycobactéries (*M. tuberculosis* au cours de la miliaire cutanée tuberculeuse, *M. leprae* au cours de la lèpre lépromateuse) et certains virus (*herpes simplex virus* [HSV], virus varicelle-zona [VZV], poxvirus) peuvent ainsi être isolés à partir de localisations cutanées qui peuvent être considérées comme métastatiques, s'intégrant dans le cadre d'un exanthème diffus ou au contraire d'un petit nombre de lésions cutanées, à rechercher avec soin, au cours d'un état septique.

Le prélèvement doit porter sur une lésion cutanée non rompue, par aspiration cutanée à l'aiguille, écouvillonnage après effondrement du toit de la lésion, biopsie cutanée (dans le sérum physiologique pour la culture et dans un tube sec pour la *polymerase chain reaction* [PCR]), ou grattage superficiel jusqu'à la rosée sanglante, selon l'agent pathogène recherché. Un examen direct contributif peut être d'une importance vitale.



### Conclusion

La présence de signes cutanés au cours d'une infection bactérienne systémique est d'une importance diagnostique considérable. Ces signes peuvent orienter le diagnostic vers une étiologie bactérienne particulière dès l'examen clinique, et ils peuvent révéler une urgence médicale nécessitant l'instauration d'une antibiothérapie immédiate. De plus, la présence de lésions cutanées offre une occasion unique de prélèvement microbiologique facile, permettant éventuellement d'avoir une orientation diagnostique rapide, dès les résultats de l'examen direct, et ultérieurement de faire le diagnostic, à partir de la culture.



- 1 Fitzpatrick TB, Johnson RA. Differential diagnosis of rashes in the acutely ill patients and in life-threatening diseases. In : Fitzpatrick B, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 3<sup>e</sup> éd. New York : Mc Graw Hill, 1987 : A21-A30.
- 2 Brue C, Caumes E, Chosidow O. Manifestations cutanéomuqueuses des maladies infectieuses. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Dermatologie, 1999, 8-003-A-10.
- 3 Kotb MA, Norrby-Teglund A, Mc Geer A et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med* 2002 ; 8:1398-1404.
- 4 Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans : diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 1999 ; 104:202-207.
- 5 Rintala E, Kauppi M, Serpala OP et al. Pro-

- tein C substitution in sepsis associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000 ; 28:2373-2378.
- 6 Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization and antimicrobial drugs. *Clin Inf Dis* 1995 ; 20:1010-1036.
- 7 Martinez V, Zeller V, Caumes E et al. Vascularite cutanée révélatrice d'une tuberculose pulmonaire. *Ann Med Interne* 2000 ; 151:8664-8666.
- 8 Groupe de travail. Pour une évolution de la terminologie dermatologique en langue française. *Ann Dermatol Venerol* 1994 ; 121:207-225.
- 9 Caumes E. Rash, morbilliforme, rubeoliforme et autre scarlatiniforme ; une terminologie obsolète. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129:685-687.
- 10 Schlossberg D. Fever and rash. *Infect Dis Clin North Amer* 1996 ; 10:101-110.
- 11 Bialecki C, Feder HM Jr, Grant-Kels JM. The six classic childhood exanthems ; a review and update. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21:891-904.
- 12 Drago F, Rampini E, Rebora A. Atypical exanthems : morphology and laboratory investigations may lead to an etiological diagnosis in about 70 % of cases. *Br J Dermatol* 2002 ; 147:255-260.
- 13 Aractingi S, Roujeau JC. Diagnostic d'une éruption maculo-papuleuse. *Ann Dermatol Venerol* 1992 ; 119:307-311.
- 14 Dagnra AY, Tristan A, Gillet Y, Étienne J. Nouveaux staphylocoques dorés. *Revue Prat* 2004 ; 54:1053.
- 15 The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993 ; 269:390-391.



# 23 Infections cutanées staphylococciques et streptococciques

Ziad Reguiai, Philippe Bernard

## Profil de résistance actuel des staphylocoques et des streptocoques 23-1

Staphylocoques : pathogénie et profil de résistance 23-1

Streptocoques : pathogénie et profil de résistance 23-3

## Pyodermites superficielles 23-3

Impétigo 23-3

Folliculites et ostio-folliculites 23-4

Furoncle-furunculose 23-5

Staphylococcie maligne de la face 23-6

Anite et dermite périanale 23-6

Dactylite bulleuse streptococcique 23-7

Botriomycose 23-7

## Dermatoses dues à des toxines staphylococciques ou streptococciques 23-8

Superantigènes staphylococciques et streptococciques 23-8

Épidermolyse staphylococcique aiguë 23-8

Syndrome de choc toxique 23-10

Scarlatine 23-11

Érythème périanal récidivant toxinique 23-12

## Infections dermo-hypodermiques 23-12

Érysipèle 23-12

Dermo-hypodermites bactériennes non nécrosantes 23-14

Fasciite nécrosante 23-14

Panniculite streptococcique de l'enfant 23-15

## Références 23-15

Les staphylocoques sont les principaux germes bactériens composant la flore cutanée normale. En revanche, le portage de streptocoques et notamment de *Streptococcus pyogenes* est transitoire et s'observe le plus souvent en peau lésée. Les infections cutanées secondaires à ces deux bactéries *cocci* à Gram positif surviennent soit directement en raison de leur caractère pathogène au sein du tissu cutané, soit indirectement par la libération de toxines agissant comme des superantigènes potentiellement responsables de chocs toxiques. Les tableaux cliniques ne permettent pas toujours de distinguer les infections streptococciques des infections staphylococciques et leur gravité varie selon la profondeur de l'atteinte cutanée et des structures impliquées (follicule pileux, épiderme, hypoderme...) (tableau 23.1).



## Profil de résistance actuel des staphylocoques et des streptocoques

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques est un enjeu majeur de la prise en charge des infections bactériennes<sup>1,2</sup>. Pour les infections cutanées, ces souches résistantes s'observent surtout pour *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* et, plus rarement, pour les streptocoques.

## Staphylocoques : pathogénie et profil de résistance

Les staphylocoques sont des bactéries présentes de façon ubiquitaire sur le revêtement cutané avec un portage plus important au niveau des narines, du périnée et de l'oropharynx. On distingue les staphylocoques à coagulase positive (*S. aureus*) et les staphylocoques à coagulase négative (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*...). L'homme est un réservoir naturel de staphylocoques : 30 à 50 % des sujets sains en sont porteurs et 10 à 20 % d'entre eux sont en permanence colonisés. La peau est le principal organe-cible des infections staphylococciques<sup>3</sup>. La transmission est essentiellement interhumaine, favorisée par l'existence de portes d'entrée cutanées (toxicomanie intraveineuse, hémodialyse...) ou de maladies chroniques (diabète, immuno-suppression, obésité, eczéma...) <sup>4</sup>. Le staphylocoque constitue un agent pathogène majeur grâce à la multiplicité de ses facteurs d'adhésion et de ses toxines. Les infections staphylococciques sont schématiquement divisées en infections suppuratives (liées à la prolifération du germe) et en infections non suppuratives (liées aux toxines produites par *S. aureus*). Le séquençage complet du génome de *S. aureus* a permis d'identifier de nombreux gènes de virulence : au moins 40 gènes codant les toxines, 20 gènes codant les adhésines et 44 autres gènes contrôlant la transcription de facteurs de virulence <sup>5</sup> (tableau 23.2). Les quatre principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques des souches de *S. aureus* sont :

- l'inactivation enzymatique de l'antibiotique ;
- l'altération de la cible de l'antibiotique (notamment les « protéines liant les pénicillines » ou PLP) ;
- l'efflux des antibiotiques qui empêche leur accumulation en intracellulaire ;
- l'expression d'une nouvelle cible remplaçant la cible habituelle des antibiotiques. Ces résistances sont souvent codées par des plasmides et des transposons.

Avant l'ère des antibiotiques, la mortalité des infections staphylococciennes graves dépassait 80 %<sup>6</sup>. Les premiers antibiotiques développés pour la prise en charge de ces infections ont été les pénicillines. Celles-ci agissent en se fixant sur des enzymes de la membrane cytoplasmique des bactéries appelées PLP nécessaires à la synthèse des peptidoglycane de la paroi cellulaire. L'antibiotique, en jouant le rôle d'analogue de substrat, fragilise la paroi des bactéries et les empêche de résister aux chocs osmotiques. Cependant, très rapidement, sont apparues des souches produisant des  $\beta$ -lactamases (codés par le gène *blaZ*) qui leur conféraient une résistance à la pénicilline<sup>7</sup>. Actuellement, plus de 90 % des *S. aureus* sont résistants à la pénicilline. En 1959, une pénicilline semi-synthétique, la méthicilline, fut commercialisée, avec, là encore, l'apparition rapide de souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM)<sup>8</sup>. Initialement surtout présents dans les unités de soins intensifs, ces clones de SARM se sont rapidement propagés à travers le monde pour constituer une des plus importantes causes d'infections bactériennes nosocomiales<sup>9-11</sup>. Cette résistance à la méthicilline est liée à l'acquisition par *S. aureus* d'un élément génétique mobile : le « *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* » (SCCmec) qui véhicule le gène *mecA* codant pour la synthèse d'une PLP : la PLP2a. Le remplacement de la cible habituelle de cet antibiotique par une PLP, qui a peu d'affinité pour la méthicilline et toutes les  $\beta$ -lactamines, le rend donc inopérant sur ces souches de *S. aureus*<sup>12,13</sup>.

La résistance aux quinolones est due soit à une modification de la cible des quinolones par des mutations des gènes *gyrA* et *B*, soit à une diminution de la perméabilité bactérienne (par déficience de la porine *OmpF*) et à une hyperexpression du système d'efflux qui expulse l'antibiotique en dehors de la cellule avant qu'il n'atteigne sa cible<sup>14</sup>.

Les SARM sont responsables d'infections nosocomiales

**Tableau 23.1** Manifestations cliniques dues à *Staphylococcus aureus* et à *Streptococcus pyogenes* d'après<sup>62</sup>

| Infections   |                       | <i>S. aureus</i> | <i>S. pyogenes</i> |
|--------------|-----------------------|------------------|--------------------|
| Folliculaire | – Folliculite         | +++              | +                  |
|              | – Furoncle            | +++              | +                  |
|              | – Anthrax             | +++              | +                  |
| Épidermique  | – Impétigo contagiosa | +                | +++                |
|              | – Impétigo bulleux    | +++              | +                  |
|              | – Ecthyma             | +                | +++                |
| Dermique     | – Érysipèle           | +                | +++                |
|              | – Fasciite nécrosante | +                | ++                 |

touchant des patients pour lesquels des facteurs de risque spécifiques sont individualisés : hospitalisation récente et prolongée, séjour en soins intensifs, présence de cathéters centraux, diabète, etc. Cependant, depuis quelques années, on note l'émergence d'infections communautaires à SARM qui touchent des patients en bonne santé, sans facteurs de risque identifiés (notamment en lien avec une hospitalisation), se manifestant essentiellement par des pyodermes (furunculose, abcès, dermohypodermite) et moins souvent des atteintes de l'appareil respiratoire (pneumopathie nécrosante) ou urinaire. Ces souches de SARM produisent un facteur de virulence majeur : la leucocidine de Panton-Valentine. Cette toxine, présente chez environ 2 % de l'ensemble des souches de *S. aureus*, a une activité leucotoxique en perforant les polynucléaires. Ces souches de SARM communautaires se caractérisent par un niveau de résistance plus bas à la méthicilline et par une résistance accrue à la kanamycine, aux tétracyclines et à l'acide fusidique<sup>15</sup>. La prévalence de ces SARM a considérablement augmenté : elle est estimée actuellement à plus de 30 % en milieu hospitalier et aux environs de 0,2 % pour les SARM communautaires<sup>9</sup>. Ces SARM communautaires posent un réel problème de santé publique, notamment avec l'apparition de souche résistante à la vancomycine<sup>16</sup>. Une politique de prescription raisonnée d'antibiothérapie<sup>17</sup>, des mesures renforcées d'hygiène (lavage des mains, port de gants...) et un dépistage des patients hospitalisés visent à limiter leur diffusion.

**Tableau 23.2** Mécanismes de résistance de *S. aureus* et prévalence des résistances aux antibiotiques

| Antibiotiques       | Mécanisme de résistance                                                                                   | Gènes impliqués                                                   | Résistance |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------|
| $\beta$ -lactamines | Production d'une $\beta$ -lactamase                                                                       | Codant $\beta$ -lactamases (A à D)                                | 95 %       |
| Méthicilline        | Diminution d'affinité d'une PLP de la membrane cytoplasmique de souches hospitalières de <i>S. aureus</i> | <i>mecA</i>                                                       | 23,4 %     |
| Érythromycine       | Augmentation de la protection des ribosomes                                                               | <i>ermA</i> , B, C                                                | 22,5 %     |
| Tétracycline        | Efflux<br>Augmentation de la protection des ribosomes                                                     | <i>tetK</i> et L<br><i>tetM</i> et O                              | 11,3 %     |
| Acide fusidique     | Augmentation de la protection des ribosomes<br>Diminution de la perméabilité intrabactérienne             | <i>fusA</i><br><i>fusB</i>                                        | 2,3 %      |
| Quinolones          | Inhibition de la synthèse d'ADN<br>Efflux                                                                 | Mutation de <i>gyrA</i> et mutation de <i>parC</i> et <i>norA</i> | 23,1 %     |



### Streptocoques : pathogénie et profil de résistance

L'homme est le principal réservoir des streptocoques dont le portage est surtout nasopharyngé, plus rarement cutané ou intestinal. La classification de Lancefield permet de différencier les nombreuses espèces appartenant à la famille des *Streptococcaceae* en fonction de leurs caractéristiques antigéniques<sup>19</sup>. On distingue ainsi les streptocoques groupables (18 sérogroupes désignés par les lettres A à H et K à T) et les streptocoques non groupables. Leur virulence est assurée d'une part par la présence d'une capsule d'acide hyaluronique et de la protéine M qui a une action anti-opsonisante et d'autre part par la sécrétion d'exotoxines pyrogéniques (impliquées dans la scarlatine et les chocs toxiques streptococciques), d'hémolysines (streptolysine O et S) et d'enzymes (streptodornase, streptokinase, streptohyaluronidase...). La transmission de ces *cocci* à Gram positif à réplique extracellulaire se fait de manière manuportée, par voie aérienne et par voie orale (lait, aliments, eaux...).

Les streptocoques du groupe A et notamment *S. pyogenes* sont responsables d'une grande variété d'infections suppuratives, les plus graves d'entre elles (dermo-hypodermite bactérienne nécrosante, fasciite nécrosante, syndrome du choc toxique) pouvant conduire au décès<sup>20-22</sup>. En France, l'incidence des bactériémies à streptocoque a été estimée à 1,6 cas pour 100 000 habitants en 2000. Les principaux facteurs de risque identifiés des infections graves à streptocoques sont : l'âge supérieur à 65 ans, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'immunodépression, la varicelle et les lésions cutanées traumatiques (chirurgie, manœuvres obstétricales, brûlures, toxicomanie...). Le traitement de première ligne des infections streptococciques est représenté par les pénicillines. Depuis plusieurs années, on observe l'apparition de souches de *S. pyogenes* résistantes à certains antibiotiques tels que :

- la tétracycline : 20 % des souches de *S. pyogenes* sont résistantes, possédant les gènes *tetM* et *O* et codant des méthylases qui protègent le ribosome bactérien contre cet antibiotique<sup>23</sup> ;
- les macrolides : 30 % des souches de *S. pyogenes* sont résistantes à l'érythromycine, via la présence des gènes *ermA*, *B* et *C* codant également pour une méthylase<sup>24</sup> ; 20 % des souches de *S. pyogenes* sont résistantes à l'azithromycine surtout par hyperexpression du système d'efflux codée par le gène *mefA* ; les souches résistantes aux macrolides ont également une résistance croisée aux lincosamides et à la synergistine (phénotype de résistance MLSB) ; une meilleure prescription des macrolides doit diminuer la multiplication de ces souches résistantes aux macrolides<sup>25</sup>.

En revanche, malgré plus de 60 ans d'utilisation régulière des pénicillines, il n'a toujours pas été observé de résistance de *S. pyogenes* à ces molécules. Cela peut s'expliquer par l'incapacité de cette bactérie à coder pour des  $\beta$ lactamases et/ou pour des PLP. La diminution des prescriptions d'antibiotiques inadaptés demeure, cependant, un objectif indispensable pour ne pas se priver dans le futur de ce formidable outil thérapeutique dans la prise en charge des infections streptococciques.



### Pyodermites superficielles

Les pyodermites superficielles sont des infections cutanées fréquentes et le plus souvent bénignes. Elles peuvent toucher primitivement le follicule pilo-sébacé (folliculite, furoncle, anthrax) ou l'épiderme interfolliculaire (impétigo, ecthyma).

#### Impétigo

C'est la forme la plus superficielle de pyodermite, due à *S. aureus* et/ou à des streptocoques (essentiellement du groupe A). Il prédomine chez l'enfant de moins de 10 ans où il survient souvent sous forme d'épidémie, surtout en période estivale et dans le milieu scolaire, par dissémination manuportée à partir de lésions cutanées ou d'un portage narinaire ou périnéal. Il peut être primitif ou bien correspondre à la surinfection secondaire d'une dermatose préexistante (impétiginisation). Les principaux facteurs favorisants sont le défaut d'hygiène, la promiscuité et la vie en atmosphère chaude. Les lésions d'impétigo siègent surtout en périorificiel (notamment au visage) et sur les parties découvertes. On distingue deux formes cliniques :

- l'impétigo commun (*impetigo contagiosa*) : débute par des lésions vésiculeuses évoluant en quelques heures vers des lésions pustuleuses qui peuvent confluer et/ou se rompre, et laissent rapidement place à une croûte jaunâtre mélicérique (fig. 23.1). L'évolution sous traitement est rapidement favorable, sans cicatrice résiduelle. Des lésions satellites peuvent apparaître par auto-inoculation, suite à la manipulation des lésions initiales (fig. 23.2). Dans la majorité des cas en France, le germe en cause est *S. aureus* ;
- l'impétigo bulleux : se caractérise par l'apparition de bulles flasques parfois douloureuses siégeant en peau saine. Des signes généraux (douleurs, fièvres...) peuvent être présents. Il est toujours d'origine staphylococcique, très rare après 2 ans, plus fréquent chez le nouveau-né et le nourrisson où il peut se compliquer d'épidermolyse staphylococcique<sup>26</sup>.

L'ecthyma correspond à une forme plus profonde d'impétigo, localisée surtout au niveau des membres inférieurs (fig. 23.3), souvent favorisée par l'existence d'une immunodépression. Il guérit en laissant une cicatrice dyschromique séquellaire.

L'évolution de l'impétigo est habituellement favorable. De rares cas de dermo-hypodermites, de scarlatine et de psoriasis en goutte ont été rapportés dans les suites. Certains streptocoques du groupe A (*S. pyogenes* sérotypes 1, 4, 12, 25, 49) peuvent sécréter une toxine néphritogène : la protéine M (notamment M49 et M55), responsable de glomérulonéphrites post-streptococciques. Il demeure licite de rechercher une protéinurie dans les 2 à 3 semaines après le début du traitement.

Stratégie thérapeutique<sup>27-29</sup> :

- éviction scolaire : elle se discute en cas de lésions profuses des zones découvertes ;
- respect strict des règles d'hygiène : lavage et savonnage des lésions et des mains deux à trois fois par jour<sup>30</sup>, ap-



**Fig. 23.1** Impétigo commun : large croûte mellicérique cernée d'un halo inflammatoire

- plication de topique gras et ablation douce des croûtes ;
- efficacité des antiseptiques : elle n'est démontrée, en revanche, qu'en prévention de l'impétigo ;
- pour les formes communes et peu étendues d'impétigo (moins de 2 % de la surface cutanée atteinte, moins de cinq sites lésionnels actifs, absence d'extension rapide) : selon les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) faites en 2004<sup>29</sup>, une antibiothérapie locale est en principe suffisante : acide fusidique (Fucidine pommade ou crème), mupirocine (Mupiderm) ou chlortétracycline (Auréomycine) 2 à 3 applications/j durant 5 à 10 jours ;
- pour les impétigos bulleux, les ecthymas, ou les formes étendues d'impétigo croûteux (plus de 2 % de la surface corporelle, plus de dix lésions actives ou extension rapide) : une antibiothérapie orale antistaphylococcique et antistreptococcique pour une durée de 7 à 10 jours sera préférée, par amoxicilline/clavulanate, cefalexine, cloxacilline<sup>31</sup>, pristinamycine, ou plus rarement clarithromycine, azithromycine.

#### Folliculites et ostio-folliculites

Elles sont assez souvent (mais non exclusivement) dues à *S. aureus* et caractérisées cliniquement par l'apparition de papulo-pustules inflammatoires centrées autour d'un orifice pileux. Les principaux facteurs favorisants sont l'existence d'un diabète, d'une immunosuppression et d'une cor-



**Fig. 23.2** Lésions multiples d'impétigo croûteux de l'avant-bras



**Fig. 23.3** Ecthyma du membre inférieur : forme profonde d'impétigo

ticothérapie locale (fig. 23.4) ou générale. Le plus souvent superficielles (ostio-folliculites), elles peuvent parfois toucher la partie profonde du follicule pilo-sébacé et s'accompagner d'une réaction inflammatoire dermique sans nécrose (folliculites profondes). Elles siègent surtout sur les cuisses, les fesses, le tronc et plus rarement sur le bord libre de la paupière (orgelet).

Le sycosis (*pseudofolliculitis barbae* ou *pili incarnati*)<sup>32</sup> est une autre variété rare de folliculite du visage qui peut être





Coll. D. Bessis

**Fig. 23.4** Folliculite staphylococcique après application répétée de dermocorticoïdes sur une cicatrice

d'origine staphylococcique ou mycosique. Le sycosis staphylococcique survient dans les suites d'inoculation par le rasoir mécanique ou d'épisodes de rhinites. Il siège essentiellement au niveau des zones de rasage (lèvre supérieure, joues, menton) et au niveau sous-narinaire. L'aspect initial est celui d'une folliculite superficielle évoluant rapidement vers de vastes nappes érythémateuses excoriées, suintantes et croûteuses. Le même type de lésions peut être objectivé dans les suites du rasage d'autres localisations (jambes, aisselles, pubis, cuir chevelu).

Stratégie thérapeutique :

- suppression des facteurs favorisants locaux (frottement, macération, hypersudation, manipulation, rasage, topiques irritants, expositions professionnelles à des huiles de coupe, dermocorticoïdes) et prise en compte des facteurs généraux (obésité, diabète, dialyse et immunodépression) ;
- lavage fréquent des mains et des zones atteintes, en utilisant parfois une solution antiseptique moussante, et interdiction de la manipulation des lésions ;
- en cas de sycosis : préférence aux rasoirs électriques (coupe à plus de 1 mm de la surface cutanée) et utilisation d'une mousse à raser antiseptique ;
- en cas de *pili incarnati*, choix d'autres techniques épilatoires (crèmes dépilatoires, épilation électrique, épilation par laser...) ;
- désinfection pluriquotidienne des lésions pendant 10 à 15 jours avec un antiseptique ;

- antibiothérapie topique à discuter au cas par cas du fait du risque de sensibilisation et de sélection de germes résistants, d'une durée limitée (10 à 15 jours maximum) ;
- antibiothérapie antistaphylococcique par voie orale durant 10 à 15 jours, après document bactériologique, en cas de folliculites profondes et/ou étendues et de sycosis staphylococcique.

### Furoncle-furunculose

C'est une folliculite profonde, le plus souvent due à *S. aureus*, aboutissant à la nécrose de l'ensemble du follicule pilo-sébacé associé à une inflammation périfolliculaire profonde du derme avoisinant. Il évolue spontanément sur 5 à 10 jours, aboutissant à l'élimination du follicule nécrotique sous forme d'un bourbillon central jaunâtre, laissant secondairement une cicatrice déprimée (fig. 23.5). La fusion de plusieurs furoncles aboutit à la formation d'une tuméfaction, profonde inflammatoire, cratériforme, l'anthrax, qui peut s'accompagner de fusées purulentes et de signes généraux (fièvre, syndrome inflammatoire). Le caractère nécrotique de ces folliculites profondes est expliqué par la sécrétion de toxines, notamment la leucocidine de Panton-Valentine, par certaines souches de ces staphylocoques<sup>33</sup>. Les récurrences et la diffusion des lésions (furunculose) sont fréquentes, notamment chez les adultes jeunes de sexe masculin (fig. 23.6), et imposent la recherche de facteurs favorisants (diabète, immunosuppression...) et surtout d'un portage chronique de *S. aureus* (narines, sillon rétro-auriculaire, sillon interfessier, cicatrices d'anciens furoncles). Le plus souvent, ces récurrences de furoncles cessent spontanément en moins de 2 ans.



Coll. D. Bessis

**Fig. 23.5** Furoncle





**Fig. 23.6** Furonculose des fesses

#### Stratégie thérapeutique :

- à la phase de début : application plusieurs fois par jour de compresses tièdes humidifiées et de lotions antiseptiques ; à un stade plus avancé : incision de petite taille (quelques mm) par un vaccinostyle, au sommet du furoncle et drainage du furoncle (sauf si le furoncle est médio-facial) ;
- si les lésions sont multiples, hyperalgiques, de localisation médio-faciale ou survenant sur terrain fragilisé (immunodépression, diabète, prothèse) une antibiothérapie antistaphylococcique *per os* (pénicilline M, pristinamycine, acide fusidique) sera prescrite durant 8 à 10 jours, après documentation microbiologique ;
- il y a peu d'études sur la place de l'antibioprophylaxie pour la prise en charge des furunculoses. En prévention des récurrences de furunculoses chroniques, la décontamination nasale et des gîtes, par antibiothérapie locale, est efficace à court terme mais pas vis-à-vis des récurrences<sup>4</sup>. En deuxième intention, une antibioprophylaxie par rifampicine à la posologie de 600 mg 2 fois par jour, pendant 10 jours tous les 3 mois, peut être instituée mais elle expose au risque de sélection de *S. aureus* résistant à la rifampicine<sup>34</sup>. Il faut donc lui associer systématiquement un second antibiotique ou des cures séquentielles d'une pénicilline M, d'acide fusidique ou de pristinamycine peuvent être proposées.

#### Staphylococcie maligne de la face

Elle survient le plus souvent dans les suites de la manipulation d'un furoncle médio-facial. Elle réalise un placard tuméfié, rouge, violacé, douloureux, unilatéral et sans bourlet périphérique (fig. 23.7). Elle peut rapidement se compliquer d'une extension vers le tissu cellulaire rétro-orbitaire (protrusion du globe oculaire, chémosis) et de thrombose des veines faciales avec un risque majeur de thrombophlébite du sinus caverneux. On peut alors observer une fièvre élevée à 40 °C, des frissons et une altération sévère de l'état général avec un état stuporeux. Les hémocultures sont toujours positives et permettent d'isoler le *S. aureus* en cause. Stratégie thérapeutique :

- hospitalisation en urgence avec réalisation systématique de prélèvements bactériologiques locaux et d'hé-



**Fig. 23.7** Staphylococcie du visage après manipulation d'une lésion infectieuse (folliculite ou furoncle) de la joue

- mococtures ;
- réalisation d'un angioscanner cérébral à la recherche d'une thrombophlébite cérébrale ;
- anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire à doses préventives ;
- antibiothérapie antistaphylococcique parentérale : en règle association pénicilline M + aminoside (gentalline) ou vancomycine + aminoside ou fosfomycine (en cas d'allergie ou de suspicion de *S. aureus* résistant).

#### Anite et dermite périnéale

Ces infections superficielles d'autonomisation assez récente sont le plus souvent dues à des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A, plus rarement du groupe G, ou à *S. aureus*. Leur mode de transmission reste discuté : résistance de certaines souches de streptocoques aux sucs digestifs et colonisation périnéale secondaire et/ou transmission manuportée à partir d'un gîte pharyngé ou de lésions cutanées. Elles touchent surtout les enfants de moins de 10 ans avec une nette prépondérance masculine. De rares cas ont été rapportés chez l'adulte.

Elle se manifeste cliniquement par un érythème anal ou péréal rouge vif, bien circonscrit (fig. 23.8) et douloureux, gênant la défécation. Des fissures, des suintements, un œdème localisé et plus rarement un prurit anal ou des rectorragies peuvent aussi être observés. Chez la jeune fille prépubère, il peut s'associer à une vulvo-vaginite. L'état général est toujours conservé et il n'y a pas de fièvre associée. Après réalisation d'un prélèvement bactériologique des



**Fig. 23.8** Dermite périnéale infectieuse à streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A : érythème circulaire rouge vif périnéal bien limité

gîtes microbiens (périnéal, pharyngé) et d'un écouvillonnage anal, une antibiothérapie par pénicilline V (Oracilline) 50 000 UI/kg *per os* pendant au moins 3 semaines doit être instaurée de manière à éviter les rechutes et les complications à distance.

#### Dactylite bulleuse streptococcique<sup>35</sup>

Son incidence est probablement sous-estimée du fait de sa méconnaissance. Exceptionnelle chez l'adulte, elle a surtout été rapportée chez l'enfant et l'adolescent. Elle se manifeste cliniquement par la survenue au niveau de la phalange distale d'un ou de plusieurs doigts d'une bulle tendue douloureuse reposant sur un halo érythémateux (fig. 23.9). Les prélèvements bactériologiques locaux isolent le plus souvent un streptocoque du groupe A, plus rarement du groupe B, ou du *S. aureus*. Dans 50 % des cas, une infection ORL streptococcique est associée. Le traitement repose sur une antibiothérapie antistreptococcique *per os*.

#### Botriomycose<sup>36</sup>

Cette infection suppurative chronique avec formation de grains est très rare et touche surtout des patients immunodéprimés. Elle survient dans les suites de traumatismes



**Fig. 23.9** Dactylite bulleuse streptococcique : large vésicule et pustule reposant sur une base inflammatoire au niveau de la pulpe d'un doigt

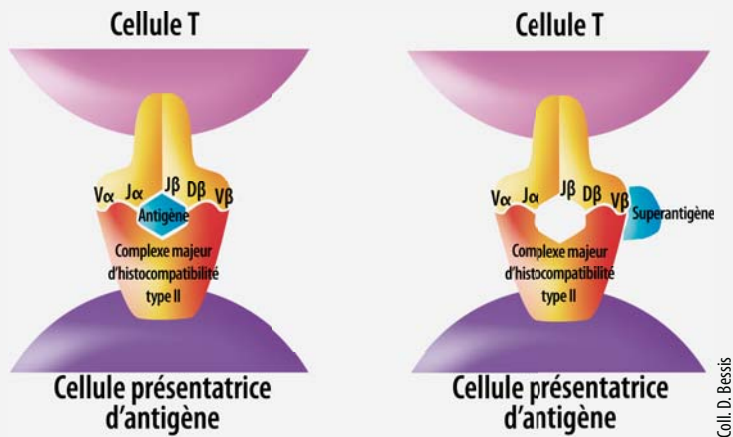
locaux et est due le plus souvent à *S. aureus*, plus rarement à *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. ou *E. coli*. La peau est le principal organe touché, l'examen objectivant des nodules sous-cutanés qui s'ulcèrent et fistulisent, entraînant la libération de sécrétions purulentes. On peut avoir une extension par contiguïté aux muscles, à l'aponévrose, aux tendons ou aux os. Une atteinte secondaire d'autres viscères (poumons, cœur) est possible. L'examen histopathologique met en évidence des grains au sein desquels on note des éléments évocateurs de cocci à Gram positif. La culture permet souvent d'isoler *S. aureus*.

Les principaux diagnostics différentiels sont le mycétome, les mycobactérioses et les sporotrichoses. Le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée au germe isolé pour une durée prolongée (toujours supérieure à 1 mois).

**Tableau 23.3** Manifestations toxiques dues à *Staphylococcus aureus* et à *Streptococcus pyogenes* (d'après<sup>62</sup>)

| Pathologie                             | Germes             | Toxines                                                                 |
|----------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Épidermolyse aiguë (SSSS)              | <i>S. aureus</i>   | Exfoliatines A et/ou B                                                  |
| Impétigo bulleux                       | <i>S. aureus</i>   | Exfoliatines A et/ou B                                                  |
| Syndrome du choc toxique               | <i>S. aureus</i>   | TSST-1<br>SPE-A, SPE-B, SPE-C                                           |
|                                        |                    | <i>S. pyogenes</i> Superantigène streptococcique<br>Facteur mitogénique |
| Scarlatine                             | <i>S. pyogenes</i> | SPE-B, SPE-C                                                            |
| Scarlatine staphylococcique            | <i>S. aureus</i>   | Entérotoxine A, B, C, D, G, I                                           |
| Érythème périnéal récidivant           | <i>S. aureus</i>   | TSST-1                                                                  |
|                                        | <i>S. pyogenes</i> | Entérotoxine A, B, C, D, G, I                                           |
| Entérocolite, intoxication alimentaire | <i>S. aureus</i>   | Entérotoxine A, B, C, D, E, G, H, I                                     |

## Superantigènes



A. — Lymphocytes T activés (1/10 000) : un antigène conventionnel est clivé en petits peptides et présenté à la surface des cellules présentatrices de l'antigène au sein d'une poche peptidique contenue dans la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH). Il stimule un clone de lymphocytes T spécifiques, soit une toute petite proportion de lymphocytes T (moins de 0,1 %), par l'intermédiaire du récepteur T.

B. — Lymphocytes T activés (30/100) : les superantigènes ne subissent pas de processus de dégradation intracellulaire. Ils se lient de manière non spécifique d'une part à la partie externe exposée de la molécule CMH et, d'autre part, à la partie externe de la chaîne β de certains récepteurs T. Ils sont capables d'activer une proportion importante de lymphocytes T (10 à 20 %).

23.A

## Dermatoses dues à des toxines staphylococciques ou streptococciques

Les staphylocoques et les streptocoques β-hémolytiques du groupe A sont capables de produire un grand nombre de toxines. Certaines d'entre elles, pourvues d'une action cytotytique, agissent localement (staphylolysine, leucocidine de Panton-Valentine...), d'autres, qualifiées de superantigènes, diffusent à distance du foyer initial (exfoliatine, TSST-1...). Le spectre des manifestations cliniques liées à ces superantigènes s'étend de formes paucisymptomatiques de scarlatine ou d'érythème périnéal jusqu'à des manifestations sévères telles que les épidermolyses aiguës staphylococciques ou les syndromes de choc toxique (tableau 23.3).

### Superantigènes staphylococciques et streptococciques<sup>37-40</sup>

En 1990, Marrack et Kappler<sup>40</sup> choisissaient le terme de superantigènes pour désigner les toxines capables de produire une hyperactivation des lymphocytes T. Au cours de la réponse immunitaire normale, la cellule présentatrice d'antigène liée à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH II) permet la fixation de l'antigène au récepteur, puis l'activation du lymphocyte T. La réponse immune est alors hautement spécifique et seulement un lymphocyte T sur 10 000 est activé. Dans le cas des superantigènes, l'interaction de la cellule présentatrice d'antigène et du récepteur est nettement moins spécifique puisque la fixation du superantigène se fait seulement sur la portion constante de la portion Vβ du récepteur du lymphocyte T (encadré 23.A). Plus de 30 % des lymphocytes T peuvent ainsi être activés, entraînant la cascade à l'origine de la production massive de cytokines inflammatoires (TNF-α, IL-1, IL-6...), responsables d'une fuite capillaire à l'origine de la sévérité des signes cliniques (chocs, hypotension...). Chez l'homme, il existe 24 types majeurs de domaine Vβ, chaque toxine étant associée à un profil spécifique d'activation de Vβ (par exemple TSST-1 interagit avec Vβ2) ; l'intensité de la réponse aux superantigènes étant sous la dépendance de facteurs immunogénétiques propres à chaque individu<sup>41</sup>.

Quasiment toutes les souches de *S. aureus* peuvent produire des toxines avec activité superantigénique, dont on dénombre actuellement 24 types différents :

- les entérotoxines staphylococciques (classées de A à E et de G à Q), responsables d'entérocrites ;
- la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) qui est codée par des gènes commandés par un système de régulation commun au sein du génome de *S. aureus* ;
- les exfoliatines A (régulation chromosomique) et B (régulation plasmidique), produites par environ 5 % des souches de *S. aureus* sont impliquées dans les épidermolyses aiguës staphylococciques. Ces souches sont habituellement sensibles à la méthicilline. La prévalence de ces deux toxines varie selon la zone géographique (prédominance de l'exfoliatine A en Europe de l'Ouest et de l'exfoliatine B au Japon) ;

Pour *Streptococcus pyogenes*, on met en évidence :

- les exotoxines pyrogènes streptococciques : SPE-A et SPE-C qui sont des toxines mitogéniques codées par des gènes bactériophages. SPE-B et SPE-F sont des protéines précurseurs de protéinases, codées par des gènes chromosomiques ;
- les superantigènes streptococciques (SSA) qui sont des exotoxines mitogéniques (SPE G à J, SME-Z).

### Épidermolyse staphylococcique aiguë

Décrite en 1878 par le baron Ritter von Rittershain, cette staphylococcie exfoliante, aussi appelée *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), est une complication rare (incidence probablement sous-estimée de 1 cas/million d'habitants en France) et sévère des infections staphylococciques. Elle touche surtout les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans et beaucoup plus rarement les adultes (patients immunodéprimés, insuffisants rénaux)<sup>42</sup>. Les manifestations cliniques surviennent brutalement dans les jours qui suivent une infection localisée, cutanée ou muqueuse, ou, plus rarement, dans les suites d'un foyer infectieux profond. Elles consistent en un érythème scarlatiniforme, avec renforcement dans les plis et/ou périorificiel, s'étendant rapidement à l'ensemble du corps





Coll. D. Bessis

**Fig. 23.10** Épidermolyse staphylococcique aiguë : érythème diffus, renforcé aux plis et au niveau périoral. Notez le signe positif de Nikolsky au bras droit secondaire à la pose d'un brassard tensionnel

et épargnant les muqueuses (fig. 23.10). S'y associent une altération de l'état général et une fièvre inconstante. En quelques heures, une nécrose épidermique apparaît (signe de Nikolsky positif) donnant de vastes bulles tendues superficielles fragiles qui se rompent spontanément, mettant à nu des fragments de peau rouge vif suintants surmontés de lambeaux épidermiques (aspect de peau « ébouillantée », fig. 23.11). Chez le nouveau-né, le tableau peut être grave du fait de la dysrégulation thermique et de la déshydratation secondaires à une atteinte étendue. L'instauration d'une antibiothérapie adaptée permet, le plus souvent, une évolution favorable en 10 à 15 jours. Le taux de mortalité chez l'enfant est estimé à 4 %. Chez l'adulte, il est nettement plus élevé et estimé à 60 %.

Le contenu des bulles est en règle toujours stérile. L'isolement du *S. aureus* se fait, en cas de foyer infectieux superficiel, sur des prélèvements bactériologiques réalisés au niveau de plaies de l'ombilic, des conjonctives ou au niveau buccal. Plus de 80 % des *S. aureus* isolés sont du groupe phagique II (sérotypes 3A, 3C, 55, 71) et producteurs d'exotoxines de sérotype A et/ou B. Ces toxines exfoliantes jouent un rôle direct dans l'épidermolyse<sup>43</sup>. Leur caractère pathogène a été démontré dans un modèle ani-



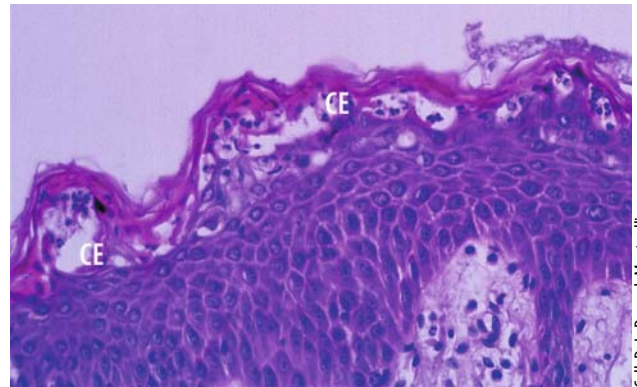
Coll. Pr Ph. Bernard, Reims

**Fig. 23.11** Épidermolyse staphylococcique aiguë

mal (souriceaux nouveau-nés). Comme dans le pemphigus foliacé, ces exotoxines se fixent directement sur la desmoglérine-1, un des composants essentiels du desmosome, et, grâce à leur activité protéasique, lysent cette molécule d'adhésion interkératinocytaire. Cette protéolyse entraîne une perte de cohésion intercellulaire (acantholyse) à l'origine d'un clivage épidermique superficiel (fig. 23.12), dans la couche granuleuse et de l'apparition de bulles<sup>44,45</sup>. La prédominance du SSSS chez le jeune enfant est probablement liée à un déficit de production d'anticorps dirigé contre les exotoxines à cet âge (anticorps présents chez 30 % des enfants de moins de 2 ans et chez 90 % des adultes).

Stratégie thérapeutique :

- hospitalisation en urgence dans une unité de soins intensifs spécialisée ;
- prélèvements cutanés bactériologiques des gîtes microbiens avec antibiogramme ;
- mesures symptomatiques identiques à celles des brûlures étendues : réduction des pertes caloriques (maintien d'une température ambiante entre 28 et 30 °C), manipulations non traumatiques, réhydratation parentérale ;
- mesures d'asepsie et d'isolement afin d'éviter les infec-



Coll. Dr L. Durand, Montpellier

**Fig. 23.12** Histologie cutanée : clivage épidermique (CE) superficiel dans la couche granuleuse au cours d'un *staphylococcal scalded skin syndrome*

tions nosocomiales et l'utilisation fréquente d'antiseptiques locaux ;

- antibiothérapie antistaphylococcique parentérale durant 7 jours avec un relais ensuite *per os* pour une durée totale de 3 semaines de traitement.

### Syndrome de choc toxique (TSS)

La distinction entre l'origine staphylococcique et streptococcique du TSS est difficile cliniquement. Son incidence annuelle en France est d'un cas par million d'habitants. Le TSS a initialement été décrit dans les années 1980 chez des femmes développant des suppurations à partir de tampons hygiéniques. La diminution du pouvoir d'absorption des tampons vaginaux et l'amélioration de leur qualité ont permis la décroissance de l'incidence de ces chocs toxiques menstruels (aux États-Unis environ 10/100 000 au début des années 1980, contre 0,5/100 000 vers la fin des années 1990). Actuellement, le TSS est essentiellement observé à partir d'infections focales staphylococciques et plus rarement streptococciques. Les portes d'entrées sont, dans un tiers des cas, une infection cutanée suppurative superficielle (panaris, surinfection de lésions de varicelle ou de plaies) et, dans un tiers des cas, une infection profonde (endocardite, pneumonie, bactériémie). Dans les autres cas, le TSS survient dans les suites d'une infection postopératoire ou sur matériel étranger.

Les TSS staphylococciques sont dus, dans la majorité des cas, à la production par certaines souches de *S. aureus*, d'une toxine TSST-1 présente dans la quasi-totalité des TSS lors des chocs menstruels et dans plus des 60 % des TSS développés à partir d'autres infections locales. Les autres toxines impliquées dans ces TSS d'origine staphylococciques sont les entérotoxines B ou C1. Les TSS streptococciques sont le plus souvent liés à la sécrétion d'une exotoxine SPE-A (plus rarement SPE-C) par des streptocoques du groupe A de sérotype M1 ou M3 lors d'infections cutanées sévères (fasciite nécrosante, myonécroses, surinfections cutanées dans les suites d'une varicelle...) <sup>46</sup>. Ces différentes toxines agissent comme des superantigènes responsables de la libération intensive de TNF et d'IL-1 <sup>47</sup>.

Le tableau clinique associe des manifestations systémiques sévères avec une fièvre, une hypotension artérielle, voire un choc, et des défaillances multiviscérales : atteintes musculaire (myalgie, rhabdomyolyse), neurologique centrale, hématologique (thrombopénie, CIVD), rénale (insuffisance rénale, pyurie amicrobienne) et hépatique. Les manifestations cutanéomuqueuses sont quasiment toujours présentes avec un exanthème diffus sans intervalle de peau saine (fig. 23.13) et une desquamation palmo-plantaire retardée (1 à 2 semaines) (fig. 23.14). On peut également observer précocement un érythème pharyngé, une langue framboisée, une conjonctivite, une diarrhée et des vomissements. Dans des maternités japonaises, il a été décrit une forme particulière de TSS, survenant chez les nouveau-nés, appelée syndrome du pseudochoc toxique exanthémateux du nouveau-né (*neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease* [NTED]). Les germes isolés chez ces nouveau-nés sont des souches de SARM sécrétant la toxine TSST-1.

Au cours de la première semaine de vie, on observe la survenue d'une fièvre associée à un exanthème scarlatiniforme et une thrombopénie. L'évolution est très rapidement favorable spontanément <sup>48</sup>.



**Fig. 23.13** Exanthème diffus micropapuleux sans intervalle de peau saine au cours d'un syndrome de choc toxique



**Fig. 23.14** Desquamation palmo-plantaire retardée, en grands lambeaux, au cours d'un syndrome de choc toxique

Les TSS streptococciques n'entraînent classiquement pas de signes digestifs, mais s'accompagnent plus fréquemment d'une positivité des hémocultures que les formes staphylococciques. La mortalité des TSS streptococciques est estimée entre 30 à 60 % selon les séries, contre 3 à 5 % pour les TSS staphylococciques. Des récives peuvent être observées chez les patients qui ne développent pas d'anticorps contre ces différentes toxines.

Les principaux diagnostics différentiels du TSS sont les autres dermatoses induites par des toxines streptococ-



ciques ou staphylococciques, la maladie de Kawasaki et les toxidermies.

Stratégie thérapeutique :

- traitement symptomatique du choc ;
- traitement du foyer infectieux local (drainage des abcès, ablation du tampon hygiénique, etc.) ;
- antibiothérapie antistaphylococcique par voie parentérale ;
- quelques études suggèrent une diminution de la mortalité chez des patients traités de manière adjuvante par des immunoglobulines polyvalentes par voie parentérale<sup>49</sup>.

### Scarlatine

Rare en France, elle touche surtout les enfants âgés de 4 à 10 ans. La transmission se fait par voie aérienne, les patients devenant contagieux 24 heures avant le début des premiers signes cliniques. La scarlatine est due à des streptocoques du groupe A (exceptionnellement sérotype C, G ou F), d'origine pharyngée, qui produisent des exotoxines pyrogènes streptococciques (SPE-A, B et C) qui ont une activité superantigène<sup>50</sup>. Au cours des dernières années, la diminution de l'incidence des souches productrices de SPE-A au profit des souches productrices de SPE-B et C a coïncidé avec la diminution de la fréquence des formes graves et/ou compliquées de scarlatine et l'augmentation de la fréquence des formes frustes (« scarlatinettes »).



Coll. P. A. Taïeb, Bordeaux

**Fig. 23.15** Exanthème micropapuleux prédominant à la partie supérieure du tronc, aux aisselles, associé à une glossite et à une chéilite au cours d'une scarlatine streptococcique

Après une incubation de 2 à 5 jours, la scarlatine débute sur un mode brutal avec une altération de l'état général, des douleurs pharyngées et abdominales, des céphalées, des vomissements, une oligurie et une fièvre supérieure à 39 °C. Dans les 48 heures qui suivent, on observe l'éruption caractéristique de la scarlatine associant un énanthème et un exanthème. L'énanthème est constant à type de pharyngite érythémateuse ou érythémato-pultacée et de modifications de l'aspect de la langue qui va desquamer à partir de la périphérie vers le centre, pour devenir uniformément rouge au sixième jour avec mise à nu des papilles (langue « fram-



Coll. P. A. Taïeb, Bordeaux

**Fig. 23.16** Desquamation en larges lambeaux des paumes au cours de la phase tardive d'une scarlatine streptococcique

boisée »). L'exanthème est un érythème micropapuleux, en grandes plaques, diffus, sans intervalle de peau saine, qui débute au niveau du tronc et de la racine des membres et s'étend rapidement à tout le tégument en épargnant les paumes, les plantes et la région péri-buccale (fig. 23.15). Il peut prendre un aspect purpurique et linéaire au niveau des plis (lignes de Pastia). L'évolution est favorable à partir du sixième jour, marquée par la disparition des signes généraux et de l'exanthème et par l'apparition d'une desquamation fine au niveau du visage et du tronc et en larges lambeaux au niveau des extrémités (fig. 23.16). La normalisation de l'aspect de la langue s'observe à partir de la deuxième semaine. Les complications de la scarlatine sont exceptionnelles chez les sujets traités et sont surtout liées à la libération de toxines. En phase précoce, on peut observer des néphrites et une atteinte rhumatismale qui guérissent sans séquelles, et, plus tardivement, la survenue du rhumatisme articulaire aigu. Les récurrences sont rarissimes du fait de l'immunité conférée par les anticorps antitoxiniques. Le diagnostic de la scarlatine est clinique et peut être conforté par la mise en évidence d'un streptocoque du groupe A (ou C ou G) au prélèvement de gorge, ou rétrospectivement par l'augmentation du taux des antistreptolysines O (inconstante et tardive). Les principaux diagnostics différentiels sont les infections toxiques staphylococciques (scarlatine staphylococcique, syndrome de choc toxique), les exanthèmes viraux et les toxidermies (notamment le DRESS).

La scarlatine dite staphylococcique s'observe surtout chez l'enfant d'âge scolaire et correspond à une forme mineure de TSS. Elle se caractérise cliniquement par le respect des muqueuses et une desquamation plus précoce survenant dès la première semaine. Elle touche surtout les jeunes enfants et fait suite à une suppuration le plus souvent chirurgicale (abcès, ostéomyélite, arthrite). Les hémocultures permettent en règle générale d'isoler un *S. aureus*.

Stratégie thérapeutique :

- repos au lit et mesures d'isolement durant 15 jours ;
- antibiothérapie par pénicilline V *per os* 50 000 unités internationales (UI)/kg chez l'enfant, 4 millions d'UI/j chez l'adulte, durant 10 jours pour le patient et 7 jours pour les sujets contacts ;

- en cas d'allergie à la pénicilline : érythromycine (50 mg/kg/j chez l'enfant et 2 g/j chez l'adulte) ;
- recherche d'une protéinurie 3 semaines plus tard.

### Érythème périanal récidivant toxique<sup>51</sup>

Il débute brutalement 24 à 48 heures après un épisode de pharyngite bactérienne. L'examen clinique objective une éruption érythémateuse et maculeuse périnéale. S'y associent des atteintes de la muqueuse buccale (langue framboisée) et des extrémités (œdèmes des paumes et des plantes avec desquamation secondaire). Il n'y a pas de manifestations systémiques hormis de rares épisodes de diarrhées. Les récurrences sont fréquentes. Les prélèvements de gorge permettent d'isoler un *S. aureus* producteur de TSST-1 ou un *S. pyogenes* sécrétant des exotoxines pyrogènes. Le traitement repose sur une antibiothérapie orale antistreptococcique et antistaphylococcique.



### Infections dermo-hypodermiques<sup>52</sup>

Les dermo-hypodermes aiguës bactériennes sont le plus souvent d'origine streptococcique. De nombreux autres germes (*S. aureus*, *pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries) peuvent donner des tableaux cliniques similaires. On distingue classiquement les dermo-hypodermes bactériennes :

- non nécrosantes (dites « médicales ») avec une inflammation assez superficielle (dermique) pour l'érysipèle et plus profonde (hypodermique) pour les autres dermo-hypodermes bactériennes ;
- nécrosantes (dites « médico-chirurgicales ») avec principalement la fasciite nécrosante qui engage le pronostic fonctionnel local et le pronostic vital.

### Érysipèle

L'érysipèle est une dermo-hypoderme bactérienne aiguë non nécrosante d'origine surtout streptococcique. C'est une infection fréquente dont les facteurs de risque sont beaucoup plus locaux (lymphœdème, insuffisance veineuse, porte d'entrée : notamment les intertrigos interorteils, ul-

cère de jambe) que généraux (surpoids)<sup>53</sup>. Le streptocoque du groupe A (*S. pyogenes*) en est la cause principale.

Historiquement décrit comme atteignant surtout le visage, l'érysipèle siège actuellement dans plus de 85 % des cas au membre inférieur, essentiellement à la jambe. La maladie s'observe chez l'adulte, en moyenne vers 60 ans. Son diagnostic est clinique. Le début est brutal avec une fièvre élevée, des frissons et un malaise général. En quelques heures apparaît le placard inflammatoire, rouge, chaud, douloureux, bien délimité (fig. 23.17, fig. 23.18). La présence d'un bourrelet périphérique est inconstante. Non traité, il peut localement s'étendre en 24 à 48 heures, sans guérison centrale, ni nécrose, mais avec parfois des décollements bulleux superficiels liés à l'intensité de l'œdème (présents dans 5 à 30 % des érysipèles). Il siège le plus souvent à la jambe, réalisant un tableau de « grosse jambe rouge aiguë » fébrile et unilatérale. Des adénopathies inflammatoires régionales sont fréquemment présentes et parfois une lymphangite homolatérale. Une porte d'entrée est décelable cliniquement dans deux tiers des cas (intertrigo interorteils, ulcération). Des formes bullo-hémorragiques peuvent être observées chez des patients ayant des traitements anticoagulants ou des anomalies de la coagulation<sup>54</sup>. Cette forme clinique peut être difficile à distinguer d'une fasciite nécrosante ou d'une dermo-hypoderme nécrosante.

Des complications locales surviennent dans environ 10 % des cas : abcès, nécrose cutanée superficielle, plus rarement



Coll. D. Bessis

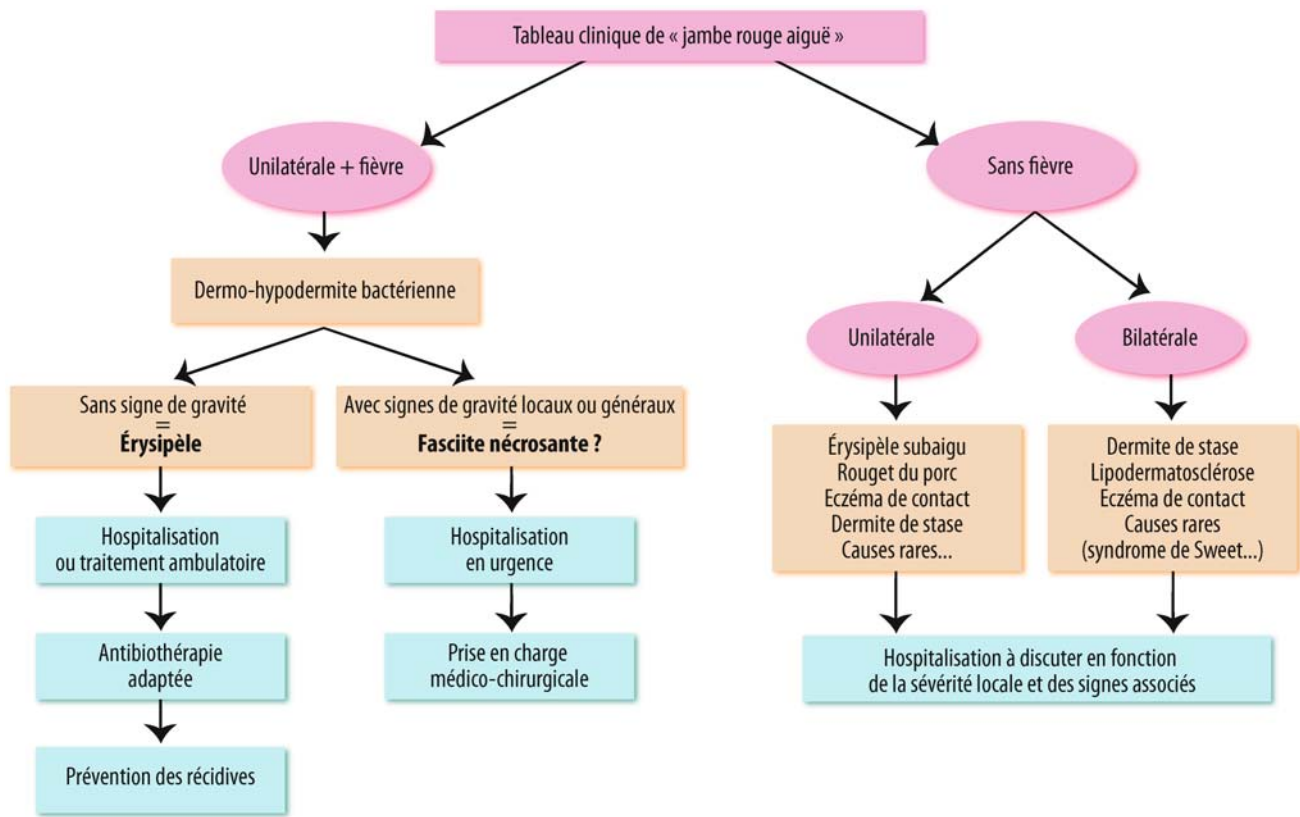
**Fig. 23.17** Érysipèle de jambe. La présence d'un bourrelet périphérique est inconstante



Coll. D. Bessis

**Fig. 23.18** Érysipèle du visage





Coll. Pr Ph. Bernard, Reims

Fig. 23.19 Conduite à tenir face à une « jambe rouge aiguë »

évolution secondaire vers une dermohypodermite nécrosante. Des complications ostéoarticulaires ont aussi été décrites à type de bursite, d'algodystrophie, de tendinite ou d'ostéoarthrite<sup>55</sup>. Les complications systémiques sont très rares (septicémies, endocardite, glomérulonéphrite). Avant l'ère de l'antibiothérapie, la mortalité de l'érysipèle était estimée entre 15 et 40 % selon les séries. Elle est actuellement inférieure à 1 %. Sous antibiothérapie adaptée, l'évolution est quasi constamment favorable avec obtention d'une apyrexie en 48 à 72 heures, associée à une régression plus lente du placard cutané.

Les examens complémentaires ne sont pas indispensables au diagnostic d'érysipèle. Les examens biologiques de routine montrent un syndrome inflammatoire (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, CRP élevée). Les prélèvements bactériologiques superficiels sont inutiles du fait de leur mauvaise sensibilité et de leur pertinence discutable (porte d'entrée). Les hémocultures sont très rarement positives (2-5 % des cas). La sérologie streptococcique (ASLO, ASD) faite sur 2 prélèvements prélevés à 15 jours d'intervalle peut confirmer rétrospectivement le diagnostic, mais n'a pas d'intérêt en routine<sup>56</sup>.

De nombreuses dermatoses peuvent simuler un tableau d'érysipèle en prenant initialement l'aspect d'un placard inflammatoire fébrile (fig. 23.19). Ces étiologies peuvent être d'origine :

- infectieuses : staphylococcie maligne de la face, cellulite à *Haemophilus influenzae*, érysipéloïde (maladie du Rouget du porc), pasteurellose d'inoculation, inflamma-

tion par contiguïté d'une ostéomyélite ou d'une bursite, fasciite ou dermo-hypodermites nécrosantes ;

- non infectieuses : thrombose veineuse, eczéma de contact, cellulite de Wells, syndrome des loges, maladie périodique (pseudo-érysipèle), syndrome de Sweet, lupus systémique (érythème malaire).

La stratégie thérapeutique comprend :

- l'hospitalisation : elle doit être d'emblée envisagée en cas de :
  - sévérité des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, confusion),
  - sévérité des signes locaux (bulles, purpura, nécrose, étendue du placard cutané),
  - comorbidité (diabète, alcoolisme, affection cardiovasculaire),
  - contexte social difficile. En cas de maintien initial à domicile, l'hospitalisation est à envisager en cas de persistance de la fièvre après 48 à 72 heures d'antibiothérapie adaptée ou d'apparition de signes de gravité locaux et/ou généraux ;
- le traitement curatif : en l'absence de signes de gravité, une antibiothérapie orale par amoxicilline (3 à 4,5 g/j) ou par pristinamycine (Pyostacine : 3 g/j)<sup>57</sup> est prescrite en ambulatoire pour une durée de 15 jours. La pristinamycine ou la roxithromycine (Rulid : 150 mg × 2/j)<sup>58</sup> sont à utiliser en cas d'allergie à la pénicilline. Le malade sera revu dans les 48 heures pour s'assurer de la bonne évolution, l'apyrexie étant rapide (48 heures) alors que les signes locaux régressent plus lentement

(en moyenne 10 jours). En cas d'hospitalisation : un traitement par pénicilline G (12 à 20 millions d'UI/j) ou amoxicilline (3 à 6 g/j) par voie intraveineuse est utilisé dans les formes sévères. Le traitement anticoagulant systématique (curatif ou préventif) n'est indiqué que chez les patients ayant des facteurs de risque thrombo-embolique avérés (obésité, insuffisance veineuse, antécédents de maladie thrombo-embolique, grossesse, post-partum, contraception orale, anomalie de la coagulation). En cas d'érysipèle bullo-hémorragique : une courte corticothérapie orale adjuvante peut être discutée<sup>55</sup>. Les complications locales (abcès et/ou nécrose) peuvent nécessiter un geste chirurgical limité, souvent au lit du malade et sous simple anesthésie locale. La porte d'entrée éventuelle doit être traitée ;

- les récurrences sont fréquentes (environ 20 % des cas) et doivent faire l'objet d'une prévention. La prévention secondaire comprend le traitement des portes d'entrée (intertrigo, ulcération) et des troubles circulatoires (drainage lymphatique, contention veineuse) associés à une hygiène cutanée rigoureuse. Une antibio-prophylaxie par benzathine pénicilline (Extencilline : 2,4 millions UI IM toutes les 3 semaines), pénicilline A (Oracilline : 2 à 4 millions UI/j *per os*) ou érythromycine (250 à 500 mg, 2 fois/j) est à discuter en fonction du risque et du nombre de récurrences. La durée de cette antibio-prophylaxie est arbitraire (entre 6 et 12 mois, voire davantage).

#### Dermo-hypodermes bactériennes non nécrosantes

Elles sont aussi (et à tort) appelées cellulites infectieuses dans la littérature anglo-saxonne. Anatomiquement, elles correspondent à une infection plus profonde que celle de l'érysipèle : sa diffusion vers la profondeur de l'hypoderme se fait localement à partir du derme superficiel ou par voie hématogène. Elles se distinguent cliniquement de l'érysipèle par une délimitation moins nette du placard inflammatoire par rapport à la peau saine. L'association à une lymphangite est inconstante, les complications locales (abcès, nécrose...) plus fréquentes et l'évolution plus prolongée que dans l'érysipèle. Si elle demeure majoritaire, l'origine streptococcique est cependant moins constante qu'au cours de l'érysipèle. De nombreux germes peuvent être isolés, notamment chez les patients immunodéprimés, ou en fonction de situations particulières (morsures, etc.) : *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas hydrophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis*, *E. Coli*, pneumocoque, *Propionibacterium acnes*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*...

La prise en charge thérapeutique est la même que celle de l'érysipèle en privilégiant une antibiothérapie de première ligne qui est à la fois antistreptococcique et antistaphylococcique, puis adaptée à l'antibiogramme du germe.

#### Fasciite nécrosante<sup>59</sup>

Cette dermo-hypoderme bactérienne nécrosante est une urgence vitale qui impose une prise en charge médico-chirurgicale rapide en unité de soins intensifs. Elle de-

meure rare, avec une incidence estimée par exemple à environ 500 nouveaux cas par an au Royaume-Uni. Le rôle déclenchant ou aggravant de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est suspecté, mais non démontré. Si cela est avéré, ils doivent être, par précaution, arrêtés. Le streptocoque du groupe A est le germe le plus fréquemment impliqué dans la survenue des fasciites nécrosantes d'origine mono-microbienne, la virulence du streptocoque étant assurée par les sérotypes M1 et M3 avec production de streptolysine O et d'exotoxine A. De nombreuses autres bactéries peuvent être associées à *S. pyogenes* : streptocoque du groupe B (*S. agalactiae*) et G, *S. aureus* (SAMS et SAMR), bacilles à Gram négatif (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*) et positif (*Clostridium perfringens*), bactéries anaérobies (*Aeromonas hydrophilia*, *Peptostreptococcus*), etc. On distingue les fasciites nécrosantes de type 2 dues au streptocoque du groupe A (choc toxique fréquent) et les fasciites nécrosantes de type 1 qui sont polymicrobiennes (incluant notamment la gangrène de Fournier qui touche de manière élective le périnée et les organes génitaux)<sup>22</sup>.



Coll. Pr Ph. Bernard, Reims

**Fig. 23.20** Fasciite nécrosante du membre supérieur : placard œdémateux et nécrotique de l'avant-bras et du dos de la main

La fasciite nécrosante peut survenir à tout âge et touche plutôt les hommes (sex-ratio 1,5/1). L'atteinte des membres inférieurs est la plus fréquente (60 à 80 % des cas). L'aspect clinique caractéristique est celui d'une grosse jambe rouge aiguë avec des lésions nécrotiques (bulles hémorragiques, placards escarrotiques ou livédoïdes) (fig. 23.20). Certains signes locaux doivent faire évoquer le diagnostic de fasciite ou de dermo-hypoderme nécrosante : précocement, le caractère hyperalgique, l'œdème induré, les bulles hémorragiques, et plus tardivement une cyanose, un livédo grisâtre, des ulcérations nécrotiques, une hypo-esthésie cutanée, une crépitation ou une odeur putride. Les signes généraux (fièvre > 39 °C, hypotension, pâleur, confusion, oligurie) témoignent de la sévérité du sepsis et s'aggravent rapidement en quelques heures. Le terrain est fréquemment débilisé : diabète, alcoolisme, obésité, immunosuppression.

Les examens biologiques de routine permettent d'apprécier la gravité du sepsis (numération-formule sanguine [NFS], CRP, fonction rénale, ...). Une élévation franche des



créatines phosphokinases (CPK) témoigne d'une myonécrose associée. Les hémocultures, faites systématiquement, sont positives dans plus d'un tiers des cas. Les prélèvements bactériologiques à l'aiguille (liquide de bulle, écoulement purulent) ou en peropératoire (tissu nécrotique) permettent un diagnostic microbiologique dans la majorité des cas. Des biopsies cutanées profondes avec examen extemporané, en pré- ou en peropératoire, confirment le diagnostic de dermo-hypodermite ou de fasciite nécrosante. Si l'état du patient le permet, des radiographies standard des tissus mous sont faites à la recherche de la présence de gaz. Une IRM peut être utile en cas de doute sur le diagnostic de fasciite ou pour guider le traitement chirurgical.

La mortalité de la fasciite nécrosante est toujours élevée, autour de 30 % pour les formes primitives et plus de 50 % pour les formes postopératoires. La morbidité demeure importante : hospitalisation longue (> 1 mois), séquelles locorégionales majeures (amputation dans plus de 5 % des cas).

Stratégie thérapeutique :

- le traitement médical initial est celui du choc hypovolémique et septique. Une anticoagulation efficace doit être débutée précocement du fait du risque de thrombose veineuse profonde et des phénomènes thrombotiques locaux (cutanés) ;
- la chirurgie est l'élément clé du traitement et doit être envisagée dès que le diagnostic de fasciite nécrosante est suspecté. Une excision de toutes les zones dévitali-

sées et nécrotiques doit être faite sous anesthésie générale. Des excisions complémentaires sont parfois nécessaires et la réalisation des pansements quotidiens peut nécessiter une sédation prolongée ;

- le traitement antibiotique n'est qu'un adjuvant du traitement chirurgical : il est peu efficace du fait de l'ischémie locale des tissus atteints. Dans les gangrènes clostridiennes, l'association pénicilline G-clindamycine est le traitement de référence. Dans les autres cas, on utilise une pénicilline à large spectre (uréidopénicilline) associée à un nitro-imidazolé ;
- les autres traitements adjuvants concernent les manifestations toxiques associées (syndrome de choc toxique) : immunoglobulines polyvalentes IV, oxygénothérapie hyperbare (controversée). Ils ne doivent jamais retarder l'heure de la chirurgie ;
- la chirurgie de reconstruction n'est envisageable qu'une fois que l'infection est totalement éradiquée. L'utilisation de procédé du type VAC (*vacuum assisted closure*) peut permettre d'accélérer la cicatrisation.

### Panniculite streptococcique de l'enfant<sup>60</sup>

Cette entité, décrite chez un enfant immunocompétent âgé de 13 ans, se caractérise par la survenue de multiples lésions nodulaires sous-cutanées qui prédominent aux extrémités. L'examen histopathologique objective une panniculite lobulaire et septale avec mise en évidence directe d'un streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A sécrétant l'exotoxine C.



- 1 Neu HC. The crisis in antibacterial resistance. *Science* 1992 ; **257**:1064-1073.
- 2 Espersen F. Resistance to antibiotics used in dermatological practice. *Br J Dermatol* 1998 ; **139**(Suppl 53):9-12.
- 3 Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998 ; **339**:520-532.
- 4 Wertheim HF, Melles DC, Vos MC *et al.* The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5**:751-562.
- 5 Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I *et al.* Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 200 ; **357**:1225-1240.
- 6 Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteraemia caused by *staphylococcus*. *Arch Intern Med* 1941 ; **68**:851-875.
- 7 Katayama Y, Zhang H, Hong D, Chambers H. Jumping the barrier to  $\beta$ -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2003 ; **185**: 5465-5472.
- 8 Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Celbenin-resistant staphylococci. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet* 1963 ; **1**:904-907.
- 9 Zetola N, Francis J, Nuermberger E, Bishai W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5**:275-286.
- 10 Boyce JM, Cookson B, Christiansen K *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5**:653-663.
- 11 Robinson DA, Kearns AM, Holmes A *et al.* Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *Lancet* 2005 ; **365**:1256-1258.
- 12 Wielders C, Vriens M, Brisse S *et al.* In-vivo transfer of *mecA* DNA to *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001 ; **357**:1674-1675.
- 13 Oliveira D, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen : molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002 ; **2**:180-189.
- 14 Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones : target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; **51**:1109-1117.
- 15 Naimi T, LeDell K, Como-Sabetti K *et al.* Comparison of Community- and Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *JAMA* 2003 ; **290**:2976-2984.
- 16 John CC. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999 ; **341**:207-208.
- 17 Bernard P. Du bon usage des antibiotiques locaux en dermatologie. *Ann Dermatol Venerol* 2004 ; **131**:941-943.
- 18 Speller D, Johnson A, James D *et al.* Resistance to methicillin and other antibiotics in isolates of *Staphylococcus aureus* from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989-1995. *Lancet* 1997 ; **350**:323-325.
- 19 Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of haemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933 ; **57**:571-595.
- 20 Vinh D, Embil J. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5**:501-513.
- 21 Carapetis J, Steer A, Mulholland E, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5**:685-694.
- 22 Bisno A, Stevens D. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996 ; **334**:240-245.
- 23 Halpern MT, Schmier JK, Snyder LM *et al.* Meta-analysis of bacterial resistance to macrolides. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; **55**: 748-757.

- 24 Grivea IN, Al-Lahham A, Katopodis GD *et al.* Resistance to Erythromycin and Telithromycin in *Streptococcus pyogenes* Isolates Obtained between 1999 and 2002 from Greek Children with Tonsillopharyngitis : Phenotypic and Genotypic Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50**:256-261.
- 25 Seppala H, Skurnik M, Soini H *et al.* The effect of change in consumption of macrolide on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997 ; **337**:441-446.
- 26 Makhoul IR, Kassir I, Hashman N, Sujov P. Staphylococcal scalded-skin syndrome in a very low birth weight premature infant. *Pediatrics* 2001 ; **108**:E16.
- 27 Koning S, van der Wouden JC. Treatment for impetigo. *BMJ* 2004 ; **329**:695-696.
- 28 Koning S, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW *et al.* Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003261.
- 29 Recommandations AFSSAPS : prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires. *Ann Dermatol Venerol* 2004 ; **131**:1018-1021.
- 30 Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR *et al.* Effect of handwashing on child health : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366**:225-233.
- 31 Chosidow O, Bernard P, Berbis P *et al.* Cloxacillin versus Pristinamycin for superficial pyoderma : a randomised, open-label, non-inferiority study. *Dermatology* 2005 ; **210**:370-374.
- 32 Perry P, Cook-Bolden F, Rahman Z *et al.* Defining pseudofolliculitis barbae in 2001 : a review of the literature and current trends. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; **46**(Suppl 2):S113-119.
- 33 Issartel B, Tristan A, Lechevallier S *et al.* Frequent carriage of Panton-Valentine leucocidin genes by *Staphylococcus aureus* isolates from surgically drained abscesses. *J Clin Microbiol* 2005 ; **43**:3203-3207.
- 34 Hoss DM, Feder HM jr. Addition of rifampicin to conventional therapy for recurrent furunculosis. *Arch Dermatol* 1995 ; **131**:647-648.
- 35 Papageorgiou AC, Acharya KR. Microbial superantigens : from structure to function. *Trends Microbiol* 2000 ; **8**:369-375.
- 36 Machado C, Schubach A, Conceição-Silva F *et al.* Botriomycosis. *Dermatology* 2005 ; **211**:303-304.
- 37 Schneider JA, Parlette HR 3<sup>rd</sup>. Blistering distal dactylitis : a manifestation of group A beta-hemolytic streptococcal infection. *Arch Dermatol* 1982 ; **118**:879-880.
- 38 Llewlyn M, Cohen J. Superantigens : microbial agents that corrupt immunity. *Lancet Infect Dis* 2002 ; **2**:156-162.
- 39 Acharya KR, Passalacqua EF, Jones EY *et al.* Structural basis of superantigen action inferred from crystal structure of toxic-shock syndrome toxin-1. *Nature* 1994 ; **367**:94-97.
- 40 Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990 ; **248**:705-711.
- 41 Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A *et al.* An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med* 2002 ; **8**:1398-1404.
- 42 Cribier B, Piemont Y, Grosshans E. Staphylococcal scalded skin syndrome in adults. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; **30**:319-324.
- 43 Hanakawa Y, Schechter NM, Lin C *et al.* Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest* 2002 ; **110**:53-60.
- 44 Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH *et al.* Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med* 2000 ; **6**:1275-1277.
- 45 Rago JV, Vath GM, Bohach GA *et al.* Mutational analysis of the superantigen staphylococcal exfoliative toxin A (ETA). *J Immunol* 2000 ; **164**:2207-2213.
- 46 Norrby-Teglund A, Thulin P, Gan BS *et al.* Evidence for superantigen involvement in severe group A streptococcal tissue infections. *J Infect Dis* 2001 ; **184**:853-860.
- 47 Mc Cormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens : an update. *Annu Rev Microbiol* 2001 ; **55**:77-104.
- 48 Kikuchi K, Takahashi N, Piao C *et al.* Molecular epidemiology of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* strains causing neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease in neonatal and perinatal wards. *J Clin Microbiol* 2003 ; **41**:3001-3006.
- 49 Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A *et al.* Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999 ; **28**:800-807.
- 50 Braun MA, Gerlach D, Hartwig UF *et al.* Stimulation of human T cells by streptococcal « superantigen » erythrogenic toxins (scarlet fever toxins). *J Immunol* 1993 ; **150**:2457-2466.
- 51 Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; **39**:383-398.
- 52 Conférence de consensus : érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Ann Dermatol Venerol* 2001 ; **128**:307-482.
- 53 Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC *et al.* Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis) : case-control study. *Br Med J* 1999 ; **318**:1591-1594.
- 54 Estines O, Coste N, Perceau G *et al.* Érysipèle hémorragique : intérêt d'une courte corticothérapie adjuvante. *Ann Dermatol Venerol* 2003 ; **130**:523-526.
- 55 Coste N, Perceau G, Leone J *et al.* Osteoarticular complications of erysipelas. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **50**:203-209.
- 56 Bernard P, Bedane C, Mounier M *et al.* Dermohypodermes bactériennes de l'adulte. Incidence et place de l'étiologie streptococcique. *Ann Dermatol Venerol* 1995 ; **122**:495-500.
- 57 Bernard P, Chosidow O, Vaillant L. Oral pristinamycin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adult patients : randomised, non-inferiority, open trial. *Br Med J* 2002 ; **325**:864-866.
- 58 Bernard P, Plantin P, Roger H *et al.* Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults : a comparative study. *Br J Dermatol* 1992 ; **127**:155-159.
- 59 Hasham S, Matteuci P, Stanley PR, Hart NB. Necrotising fasciitis. *Br Med J* 2005 ; **330**:830-863.
- 60 Pao W, Duncan KO, Bolognia JL *et al.* Numerous eruptive lesions of panniculitis associated with group A streptococcus bacteremia in an immunocompetent child. *Clin Infect Dis* 1998 ; **27**:430-433.
- 61 Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 2001 ; **39**:3727-3732.
- 62 Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001 ; **6**:170-174.

# 24

## Bartonelloses

Frédérique Gouriet, Didier Raoult

**Bactériologie** 24-1

**Épidémiologie** 24-1

**Manifestations cliniques** 24-2

Maladie des griffes du chat 24-2

Angiomatose bacillaire 24-2

Péliohe hépatique 24-3

Bactériémies persistantes 24-3

Endocardites 24-3

Maladie de Carrion 24-3

Fièvre des tranchées 24-3

**Diagnostic** 24-4

Anatomopathologie 24-4

Culture 24-4

Amplification génomique 24-5

Sérologie 24-5

**Traitement et prophylaxie** 24-6

Sensibilité aux antibiotiques 24-6

Traitement 24-6

Prophylaxie 24-6

**Références** 24-6

Depuis ces dernières décennies, les infections humaines à *Bartonella* apparaissent dans leur ensemble comme des affections émergentes<sup>1</sup>. Le genre *Bartonella* comprend actuellement 19 espèces (trois sous-espèces) dont 10 sont reconnues comme pathogènes chez l'homme comme *Bartonella bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, plus récemment *B. elizabethae*, *B. alsatica*, *B. vinsoni* subsp. *aerupensis*, *B. vinsoni* subsp. *berkoffi*, *B. kohlerae* et *B. washoensis* (tableau 24.1). Ces espèces sont impliquées dans des tableaux cliniques variés. Les plus connues sont la maladie de Carrion, la fièvre des tranchées, la maladie des griffes du chat ; les plus récentes sont l'angiomatose bacillaire<sup>2</sup>, la péliohe bacillaire, les septicémies, les endocardites à hémocultures négatives<sup>3</sup>. Le spectre des connaissances médicales concernant les infections aux bactéries du genre *Bartonella* sp. a progressé rapidement du fait de l'apport des techniques modernes de biologie moléculaire, notamment d'amplification et de séquençage<sup>2</sup>. Les bactéries du genre *Bartonella* se caractérisent par leur capacité à induire des lésions angioprolifératives d'aspect tumoral<sup>4</sup>.



### Bactériologie

Le genre *Bartonella* est classé dans le groupe alpha des *Proteobacteria* proches phylogénétiquement des genres *Brucella*, *Afipia*, *Agrobacterium* et *Rizhobium* mais plus éloigné du genre *Rickettsia*. Les bactéries du genre *Bartonella* sont des petits bacilles à Gram négatif, aérobies, catalase et oxydase négatives, certaines sont flagellées. Les *Bartonella* sont des micro-organismes intracellulaires facultatifs. La croissance bactérienne est dépendante de la présence d'hé-

mine dans le milieu de culture et d'une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>. La culture en milieu axénique est lente et difficile, entre 2 et 4 semaines en primo-isolément, en revanche, elle est plus rapide en subculture entre 3 et 5 jours. Lors du primo-isolément, les colonies sont rugueuses, adhérentes et incrustées dans la gélose puis, après quelques repiquages, elles deviennent plus lisses et moins adhérentes. *In vivo*, *B. bacilliformis* et *B. quintana* ont été observées dans des érythrocytes des patients bactériémiques<sup>5</sup>. Ces bactéries ont également un tropisme pour les cellules endothéliales qui semblent corrélées à leur capacité à induire des lésions angioprolifératives telles que la veruga peruna pour *B. bacilliformis* et l'angiomatose bacillaire pour *B. quintana* et *B. henselae*. *In vitro*, des systèmes de cultures cellulaires (*shell-vial*) utilisant des cellules endothéliales ont été développés pour l'isolement de *Bartonella* sp.<sup>6</sup>. Ces techniques sont plus sensibles et plus rapides que la culture sur gélose puisqu'une croissance bactérienne est obtenue après 10 à 15 jours de culture<sup>7</sup>.



### Épidémiologie

La maladie de Carrion se répartit sur une zone limitée comprenant certaines vallées du versant occidental de la cordillère des Andes, principalement au Pérou, en Équateur et en Colombie. Au Pérou, la zone d'endémie correspond à l'aire de distribution du moustique vecteur de la maladie : *Lutzomyia verrucanum*. L'existence de la maladie dans des zones dépourvues du vecteur *Lutzomyia verrucanum* suggère la possibilité de vecteur différent.

Les espèces *B. henselae* et *quintana* ont une distribution

**Tableau 24.1** Espèces du genre *Bartonella* : données épidémiologiques et cliniques

| Espèces                                     | Hôte habituel | Pathologie chez l'homme | Année de description |
|---------------------------------------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| <i>B. bacilliformis</i>                     | homme         | Maladie de Carrion      | 1919                 |
| <i>B. talpae</i>                            | taupe         | inconnue                | 1911                 |
| <i>B. peromysci</i>                         |               | inconnue                | 1942                 |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i>   | petit rongeur | inconnue                | 1946                 |
| <i>B. quintana</i>                          | homme         | FT, BA, BAC, END        | 1961                 |
| <i>B. henselae</i>                          | chat          | MGC, BA, BAC, END       | 1990                 |
| <i>B. elizabethae</i>                       | rat           | END (1 cas)             | 1993                 |
| <i>B. grahamii</i>                          | rongeur       | RET (1 cas)             | 1995                 |
| <i>B. taylorii</i>                          | rongeur       | inconnue                | 1995                 |
| <i>B. doshiae</i>                           | rongeur       | inconnue                | 1995                 |
| <i>B. clarridgeiae</i>                      | chat          | inconnue                | 1995                 |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> | chien         | END (1 cas)             | 1995                 |
| <i>B. tribocorum</i>                        | rat           | inconnue                | 1998                 |
| <i>B. koehlerae</i>                         | chat          | END (1 cas)             | 1999                 |
| <i>B. alsatica</i>                          | lapin         | END (1 cas)             | 1999                 |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>  | rongeur       | END (2 cas)             | 1999                 |
| <i>B. bovis</i> ( <i>weissii</i> )          | bovin         | inconnue                | 2002 (1999)          |
| <i>B. washoensis</i>                        | rongeur       | MYOC (1 cas)            | 2000                 |
| <i>B. birtlesii</i>                         | rat           | inconnue                | 2000                 |
| <i>B. schoenbuchensis</i>                   | ruminant      | inconnue                | 2001                 |
| <i>B. capreoli</i>                          | ruminant      | inconnue                | 2002                 |
| <i>B. chomelii</i>                          | ruminant      | inconnue                | 2004                 |

BA : angiomatose bacillaire BAC : bactériémie MGC : maladie des griffes du chat  
END : endocardite MYOC : myocardiite RET : rétinite FT : fièvre des tranchées

plus ubiquitaire. En ce qui concerne *B. quintana*, le seul réservoir est l'homme et le rôle du pou de corps *Pediculus humanus corporis*, comme vecteur, a été démontré dans la fièvre des tranchées pendant la Première Guerre mondiale. Actuellement, ce vecteur reste impliqué dans la transmission des infections modernes dues à *B. quintana* comme l'angiomatose bacillaire, les endocardites et les septicémies des patients sans domicile fixe<sup>8,9</sup>. La bactérie a toutefois été retrouvée chez les puces de chat<sup>10</sup>, chez les chats<sup>11</sup> et les primates non humains<sup>12</sup>. Les facteurs de risques épidémiologiquement corrélés à l'infection à *B. quintana* sont la dégradation socio-économique, la présence d'ectoparasites et l'alcoolisme chronique<sup>8,13</sup>. À ces facteurs s'ajoute la toxicomanie intraveineuse<sup>14</sup>, ce qui suggère la possibilité de transmission de cette espèce par le sang. Pour *B. henselae*, le rôle du chat domestique comme principal réservoir est suggéré à la fois par l'isolement de la bactérie dans le sang de nombreux animaux<sup>15</sup> et par la présence de chat dans l'entourage de la plupart des patients atteints. Le contact avec les chats est le facteur de risque principale-

ment retrouvé au cours de la maladie des griffes du chat<sup>16</sup>, des endocardites<sup>17</sup> et de l'angiomatose bacillaire<sup>18</sup> lorsque l'espèce *B. henselae* est en cause. Chez le chat, la bactériémie est le plus souvent asymptomatique, la transmission au sein de la population féline se fait par la puce du chat *Ctenocephalides felis*. L'homme se contamine essentiellement par griffure ou par morsure. Le rôle des puces du chat dans la transmission à l'homme a été évoqué mais n'est pas formellement établi.



## Manifestations cliniques

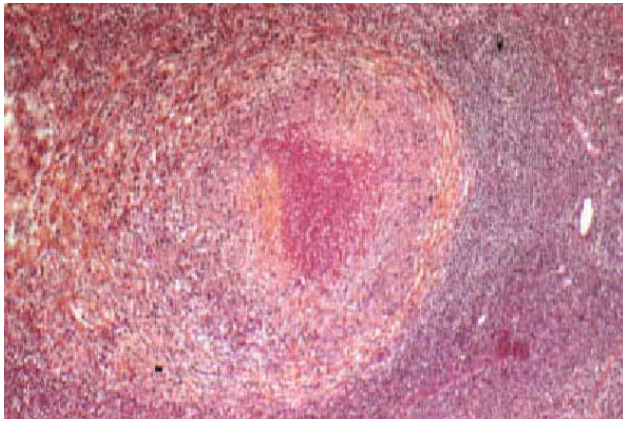
### Maladie des griffes du chat

L'agent étiologique de la maladie des griffes du chat est *B. henselae*. Dans la majorité des cas, elle se caractérise par une adénopathie présente dans le territoire de drainage d'une effraction cutanée après une griffure ou une morsure de chat. Elle est considérée comme la cause la plus fréquente des adénopathies chroniques bénignes chez l'enfant<sup>19</sup>. L'incubation est de 5 à 20 jours. La lésion d'inoculation au point de griffure ou de morsure constitue la porte d'entrée et elle est associée à une adénopathie dans 59 % des cas. L'évolution spontanée est la guérison après quelques semaines ou quelques mois et la maladie reste insensible au traitement antibiotique. De ce fait, elle entre dans le cadre des diagnostics différentiels de tuberculose ou de lymphome justifiant l'exérèse fréquente des adénopathies. L'examen histologique montre la présence d'une réaction inflammatoire granulomateuse non spécifique (fig. 24.1). Chez 10 % des patients, l'adénopathie évolue vers une suppuration locale. Plus rarement des formes systémiques avec fièvre, asthénie, céphalées et splénomégalie ont été décrites<sup>20</sup>. Le syndrome oculo-glandulaire de Parinaud (conjonctivite, adénopathie prétragienne) est consécutif à la pénétration de la bactérie par voie conjonctivale. Des complications neurologiques parfois sévères, à type de méningites aseptiques ou de méningo-encéphalites, sont également possibles<sup>21</sup>.

### Angiomatose bacillaire

*B. henselae* et *quintana* sont les agents étiologiques de l'angiomatose bacillaire<sup>9</sup>. Cette affection se caractérise par une prolifération vasculaire et de cellules endothéliales. Elle survient principalement chez des patients immunodéprimés, le plus souvent du fait d'une infection par le VIH (CD4 < 100/mm<sup>3</sup>)<sup>9</sup> ou chez des patients transplantés et exceptionnellement sur un terrain immunocompétent<sup>18</sup>. L'angiomatose bacillaire cutanée se caractérise par la formation de pseudotumeurs angiomateuses uniques (aspect de botriomycome) ou multiples, superficielles, violacées, saignant facilement au contact, dermiques ou sous-cutanées. Ces lésions peuvent s'étendre aux tissus profonds, notamment à l'os<sup>2</sup>. Ces manifestations cutanées sont souvent associées à des lésions au niveau des différentes muqueuses, notamment digestives, responsables de saignements d'origine digestive, mais également orale et génitale. L'angiomatose bacillaire peut également se manifester sous la forme d'une affection systémique, multiviscérale intéressant notamment





Coll. D. Bessis

**Fig. 24.1** Lésion de lymphadénite nodulaire abcédée ganglionnaire au cours d'une maladie des griffes du chat : granulome inflammatoire constitué de cellules macrophagiques et épithélioïdes et à centre microabcédé riche en polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés (hématoxyline-éosine-safran,  $\times 200$ )

le foie, la rate, les poumons, le cerveau, la moelle osseuse et les ganglions. Les lésions viscérales et cutanées peuvent coexister ou être isolées. Les facteurs de risques d'infection à *Bartonella* sp. sont les conditions socio-économiques précaires et l'infestation par le pou du corps pour *B. quintana* et le contact avec les chats pour *B. henselae* au cours de l'angiomatose bacillaire.

### Péliohe hépatique

La péliohe hépatique est une affection caractérisée par une prolifération des capillaires sinusoides hépatiques conduisant à la formation de larges espaces vasculaires. Des lésions similaires ont été décrites dans la rate et les ganglions lymphatiques, d'où le terme proposé de péliohe bacillaire. La péliohe bacillaire peut être associée à des lésions d'angiomatose bacillaire, mais s'en distingue par l'absence de prolifération endothéliale. Cette forme d'infection à *B. henselae* touche en général les patients VIH bien qu'elle ait été décrite chez un patient transplanté rénal. Elle se caractérise par des signes cliniques digestifs non spécifiques (nausée, vomissement, douleur abdominale), fièvre et hépatosplénomégalie. La réalisation d'une ponction biopsie hépatique est contre-indiquée, compte tenu du risque hémorragique<sup>22</sup>.

### Bactériémies persistantes

Les bactériémies ont été décrites dans le cadre des infections à *B. bacilliformis*, *B. henselae*<sup>23</sup> et *B. quintana*. Actuellement, les bactériémies à *B. quintana* représentent un grand intérêt. En effet, elles sont responsables dans les milieux défavorisés de la fièvre des tranchées urbaine. La primo-infection correspond au premier contact avec la bactérie. Elle est caractérisée par l'apparition d'une fièvre persistante (1-3 jours) avec des rechutes tous les 4 à 6 jours, associée à des céphalées, des douleurs tibiales et des vertiges. Par la suite, certains sujets vont présenter une bactériémie chronique qui peut durer jusqu'à 78 semaines. Au cours de cette phase, les bactéries circulent dans les éry-

throcytes, le plus souvent sans provoquer de symptômes. Après cette phase, quelques sujets vont développer une endocardite<sup>24,25</sup>.

### Endocardites

Du fait de la difficulté d'isolement des *Bartonella*, les endocardites dues à ces micro-organismes sont classées parmi les endocardites à hémocultures négatives. Elles représenteraient jusqu'à 3 % de l'ensemble des endocardites diagnostiquées<sup>26</sup> en France et jusqu'à 15 % en Afrique du Nord<sup>27</sup>. Cinq espèces de *Bartonella* sp. sont responsables d'endocardites : *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* et *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *B. alsatica*<sup>28</sup> et *B. koehlerae* peuvent être responsables d'endocardites chez l'homme. Les deux espèces principalement en cause sont *B. quintana* dans 80 % des cas et *B. henselae* dans 20 % des cas<sup>29</sup>. D'un point de vue épidémiologique, les endocardites à *B. quintana* s'observent généralement chez des sujets sans domicile fixe et/ou de faible niveau socio-économique, sans valvulopathie préexistante, et souvent infestés par le pou du corps. En ce qui concerne les endocardites à *B. henselae*, elles sont diagnostiquées habituellement chez des patients porteurs d'une valvulopathie et ayant des contacts avec les chats. D'un point de vue pronostique, chez la plupart des patients ayant une endocardite à *Bartonella* sp., on observe des lésions valvulaires extensives qui nécessitent souvent le recours à la chirurgie de remplacement valvulaire. La mortalité est proche de 10 %, elle est probablement en rapport avec le retard diagnostique.

### Maladie de Carrion

La maladie de Carrion est une maladie infectieuse exotique. Cependant, compte tenu des possibilités de voyages notamment au Pérou et dans les Andes et de l'immigration des populations sud-américaines, cette entité clinique doit être prise en compte. Elle est due à l'infection par *B. bacilliformis*. Elle existe sous deux formes cliniques : une forme aiguë appelée fièvre d'Oroya et une forme chronique appelée verruga peruana.

La fièvre d'Oroya est caractérisée par une septicémie à *B. bacilliformis* et correspond à une invasion massive des hématies par cette bactérie, responsable d'une anémie hémolytique. La létalité spontanée est de 40 à 85 %<sup>30</sup>. Certains patients peuvent présenter une bactériémie prolongée jusqu'à 15 mois après la phase aiguë, en règle générale asymptomatique. La verruga peruana peut succéder à la phase aiguë ou apparaître comme manifestation inaugurale de la maladie de Carrion<sup>30</sup>. Elle correspond à des lésions cutanées pseudotumorales, angiomatices, friables, saignant facilement au contact. Ces lésions peuvent être uniques ou multiples, limitées au derme papillaire (miliaire) ou étendues aux tissus sous-cutanés (nodulaire)<sup>31</sup>.

### Fièvre des tranchées

Elle correspond à une septicémie due à *B. quintana*. L'incubation de la maladie est de 15 à 25 jours. Le début est brutal, associant le plus souvent des céphalées et des douleurs pré-tibiales intenses, plus rarement des myalgies et des arthral-

gies. La fièvre évolue typiquement avec des récurrences de 5 jours (fièvre quintane). La durée des accès est variable et de moins en moins sévère. À l'examen clinique, on note une langue saburrale, une hyperhémie conjonctivale, parfois une hépato-splénomégalie. Les signes biologiques sont non spécifiques. On note habituellement la présence d'une hyperleucocytose et, plus rarement, une anémie. Les crises se répètent pendant 4 à 6 semaines et, habituellement, la maladie évolue spontanément vers la guérison bien que parfois elle soit très invalidante. Des formes chroniques ont été décrites. Elles sont caractérisées par une asthénie importante associée à des épisodes subfébriles répétés. Actuellement, en France et aux États-Unis, la fièvre quintane est signalée chez des sans-domicile-fixe ; toutefois, on observe dans cette population des formes afebriles et des formes chroniques bien tolérées<sup>32</sup>.



## Diagnostic

Le diagnostic d'infection à *Bartonella* sp. est souvent difficile à établir du fait de la difficulté de cultiver ces bactéries et du manque de sensibilité de la sérologie. L'anatomopathologie des biopsies tissulaires demeure essentielle. Les techniques d'amplification directe par PCR peuvent être utiles, en particulier chez les patients immunodéprimés.

### Anatomopathologie

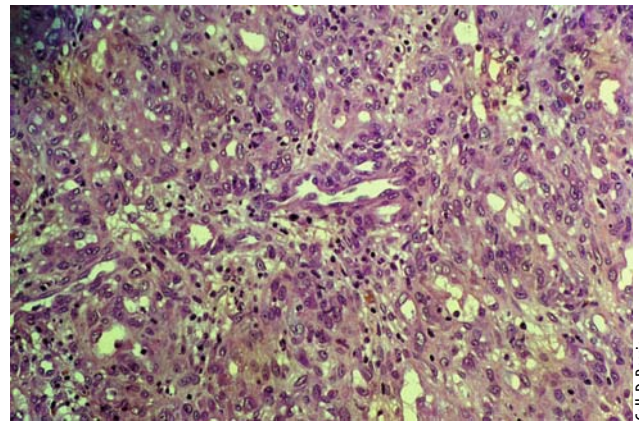
L'angiomatose bacillaire cutanée se caractérise histologiquement par une prolifération capillaire lobulaire et des cellules endothéliales qui constituent la paroi des néovaisseaux (fig. 24.2). Ces cellules endothéliales peuvent saillir dans la lumière vasculaire et l'obstruer et présentent rarement des atypies nucléaires. Dans les lésions plus jeunes, le stroma entourant les lobules est oedémateux, puis devient fibreux. Il contient un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles. L'aspect histologique est semblable à celui observé dans les lésions de la verruga peruana mais se différencie aisément des lésions de la maladie de Kaposi.

La péliose hépatique se caractérise par une prolifération intense des capillaires sinusoides, responsable de la formation de larges espaces vasculaires, associée à un stroma myxoïde contenant quelques cellules inflammatoires.

Au cours de la *maladie des griffes du chat*, l'examen histologique ganglionnaire révèle la présence d'un granulome gigantocellulaire non spécifique partiellement nécrotique. Au cours des endocardites à *Bartonella* sp., les valves cardiaques réséquées montrent des végétations massives avec une destruction extensive du tissu valvulaire sous-jacent. Les bactéries peuvent être mises en évidence dans les tissus (cutané, hépatique, ganglionnaire et valvulaire) par la coloration à l'hématoxyline-éosine où elles se présentent sous la forme d'amas éosinophiles, par imprégnation argentique (coloration de Warthin Starry) ou, de façon plus spécifique, par immunofluorescence directe ou immunohistochimie.

### Culture

Les bactéries du genre *Bartonella* peuvent se cultiver soit



Coll. D. Bessis

**Fig. 24.2** Prolifération nodulaire de cellules endothéliales du derme avec capillaires à endothélium turgescent épithélioïde et infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles (hématoxyline-éosine-safran, × 200)

en milieu axénique, soit en culture cellulaire. Elles peuvent être isolées du sang et des tissus (ganglions lymphatiques, os, foie, peau, moelle osseuse, etc.). Toutefois, la culture des ganglions est peu contributive au diagnostic. La culture en milieu axénique s'effectue en utilisant des milieux enrichis avec du sang frais, en atmosphère humide, en présence de 5 % de CO<sub>2</sub>. La température optimale de croissance est de 37 °C, sauf pour *B. bacilliformis* qui se cultive mieux à 28 °C. L'isolement de ces bactéries à partir du sang de sujets infectés nécessite habituellement 15 jours à 3 semaines d'incubation des géloses. L'utilisation de système de lyse des cellules eucaryotes (méthode chimique ou technique de congélation-décongélation du prélèvement) avant ensemencement augmente le rendement des cultures.

Les flacons d'hémocultures permettent la croissance des *Bartonella* spp., mais celle-ci n'est souvent pas détectée par les automates d'hémocultures du fait de la faible production de CO<sub>2</sub> par ces bactéries. Un examen systématique des surnageants d'hémocultures sur frottais colorés par l'acridine orange et/ou leur repiquage sur gélose au sang permet de détecter leur croissance. Les cultures cellulaires sont réalisées sur tube bijou ou shell-vial et utilisent les cellules : L929, HeLa, ou des cellules endothéliales. La culture des bactéries du genre *Bartonella* demeure fastidieuse et ne permet d'établir un diagnostic spécifique que dans un faible nombre de cas. La combinaison de ces deux techniques semble nécessaire pour un résultat optimal. L'identification présomptive des bactéries du genre *Bartonella* repose sur des critères morphologiques et culturels : petits bacilles à Gram négatif, polymorphes, plus ou moins incurvés, oxydase et catalase négatives, donnant, après une incubation prolongée, de petites colonies, blanchâtres ou translucides, rugueuses et adhérentes à la gélose. Les tests biochimiques sont globalement peu contributifs. Différentes méthodes ont été utilisées pour permettre une identification définitive de l'espèce en cause ; le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S ou du gène codant pour la citrate synthétase est actuellement la méthode plus utilisée.

**Tableau 24.2** Recommandations thérapeutiques au cours des infections à *Bartonella* sp.

| Maladie                                                            | Adultes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Enfants                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maladie des griffes du chat                                        | Pas de traitement antibiotique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Pas de traitement antibiotique                                                                                                                                                                                              |
| Fièvre des tranchées ou bactériémie chronique à <i>B. quintana</i> | Doxycycline 200 mg/j <i>per os</i> pendant 4 semaines + gentamicine 3 mg/kg/j intraveineux pendant 2 semaines                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Inconnu                                                                                                                                                                                                                     |
| Angiomatose bacillaire                                             | Érythromycine 500 mg <i>per os</i> 4 fois par jour pendant 3 mois<br>ou<br>Doxycycline 100 mg <i>per os</i> 2 fois par jour pendant 3 mois                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| Péliohe hépatique                                                  | Érythromycine 500 mg <i>per os</i> 4 fois par jour pendant 4 mois<br>ou<br>Doxycycline 100 mg <i>per os</i> 2 fois par jour pendant 4 mois                                                                                                                                                                                                                                                                   | Érythromycine éthylsuccinate 40 mg/kg <i>per os</i> total/jours divisé en 4 doses (maximum dose journalière : 2 g) pendant 3 mois                                                                                           |
| Endocardites                                                       | <i>Suspicion culture-négative :</i><br>gentamicine 3 mg/kg/j intraveineux pendant 14 jours + ceftriaxone 2 g intraveineux ou intramusculaire 1 fois par jour pendant 6 semaines ± doxycycline 100 mg <i>per os</i> ou intraveineux pendant 6 semaines<br><i>Documentée :</i><br>gentamicine 3 mg/kg/j en intraveineux pendant 14 jours + doxycycline 100 mg <i>per os</i> 2 fois par jour pendant 6 semaines | Inconnu                                                                                                                                                                                                                     |
| Maladie de Carrion                                                 | Chloramphénicol 500 mg <i>per os</i> ou en intraveineux 4 fois par jour pendant 14 jours ± β-lactamines                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Inconnu                                                                                                                                                                                                                     |
| Fièvre d'Oroya                                                     | Rifampicine 10 mg/kg/j <i>per os</i> pendant 14 j<br>ou<br>streptomycine 15-20 mg/kg/j intramusculaire pendant 10 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Chloramphénicol 50-75 mg/kg/j <i>per os</i> ou intraveineux divisée en 4 doses pendant 14 jours ± β-lactamines<br>Rifampicine 10 mg/kg/j <i>per os</i> pendant 14 jours ± β-lactamines (dose maximale journalière : 600 mg) |

### Amplification génomique

L'amplification directe de l'ADN de *Bartonella* spp. par PCR peut être réalisée à partir de différents prélèvements biopsiques. Ces techniques sont très spécifiques, mais leur sensibilité varie en fonction du type de prélèvement considéré. Ce sont des techniques invasives, nécessitant la pratique de biopsies tissulaires. Quel que soit le gène amplifié, la spécificité des fragments amplifiés doit être vérifiée, soit par séquençage, soit par RFLP, soit par hybridation avec une sonde spécifique. Les gènes utilisés pour cibles sont le gène codant pour le citrate synthétase (*gltA*), le gène codant pour la sous-unité 16 S de l'ADN ribosomal, le gène codant pour la sous-unité B de l'ARN polymérase (*rpoB*)<sup>33</sup> et le gène codant pour une protéine de choc thermique (*groEl*)<sup>34</sup>.

### Sérologie

Deux techniques sont utilisées pour la recherche des anticorps spécifiques anti-*Bartonella* sp. : une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) et une technique immunoenzymatique (EIA)<sup>35</sup>. Dans notre laboratoire, nous considérons actuellement qu'un titre en IgG  $\geq 1 : 100$  en IFI<sup>36</sup> est significatif au cours de la maladie des griffes du chat, alors qu'un titre  $\geq 1 : 800$  est fortement corrélé à la présence d'une endocardite. Au cours de la maladie des griffes

du chat, la sérologie est largement utilisée afin d'éviter l'exérèse chirurgicale du ganglion. Cependant, le diagnostic sérologique présente toutefois certaines limites : d'une part, il existe une variabilité des taux d'anticorps détectés en fonction de la technique de préparation des antigènes bactériens (les antigènes préparés à partir de cultures cellulaires donnent généralement des titres supérieurs que ceux préparés à partir de cultures sur gélose) ; d'autre part, de nombreux patients infectés par *Bartonella* sp. ne présentent pas d'anticorps spécifiques à un taux détectable comme les patients immunodéprimés, limitant ainsi l'intérêt de la sérologie au cours de l'angiomatose bacillaire ou de la péliohe hépatique. Au cours de la maladie des griffes du chat, les patients restent séronégatifs dans 10 % des cas. La sensibilité de la sérologie dans le diagnostic de cette affection varie entre 50 et 88 % en fonction des études. La sensibilité de la méthode Elisa serait légèrement supérieure à celle de l'immunofluorescence. Une hétérogénéité antigénique au sein de l'espèce *B. henselae* (*B. henselae* Houston et Marseille) pourrait rendre compte en partie des faux négatifs. La sérologie pose également un problème de spécificité. En effet, il existe des réactions croisées entre les différentes espèces du genre *Bartonella*, mais surtout entre le genre *Bartonella* et le genre *Chlamydia* de même que *Coxiella burnetii*.





## Traitement et prophylaxie

### Sensibilité aux antibiotiques

Les bactéries du genre *Bartonella* sont très sensibles, *in vitro*, à la plupart des antibiotiques notamment aux  $\beta$ -lactamines (mis à part les pénicillines M et les céphalosporines de première génération), aux aminosides, aux phénicolés, aux tétracyclines, aux macrolides, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et au cotrimoxazole. Elles sont résistantes aux glycopeptides, à la colistine et à la clindamycine. Cependant, seuls les aminosides ont une activité bactéricide, aussi bien en milieu axénique qu'en culture cellulaire.

### Traitement

Le traitement des infections à *Bartonella* n'est pas aisé, il est évident que l'efficacité clinique des antibiotiques est

variable en fonction de la pathologie considérée et les recommandations thérapeutiques sont spécifiques à chacune de ces situations pathologiques. Les recommandations thérapeutiques sont résumées dans le [tableau 24.2](#)<sup>37</sup>.

### Prophylaxie

La prévention des infections à *B. quintana* (fièvre des tranchées, bactériémies) repose sur la lutte contre l'infestation par le pou du corps<sup>38</sup> : changement ou lavage des vêtements, traitement des sujets exposés, traitement par application répétée d'un insecticide (poudre de perméthrine à 1 %) des vêtements et de la literie. Les infections à *B. henselae* et à *B. clarridgeiae* peuvent être prévenues en évitant les contacts avec les chats, et plus accessoirement en contrôlant l'infestation des chats par les puces<sup>37</sup>.



- 1 Maurin M, Birtles RJ, Raoult D. Current knowledge of *Bartonella* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 ; **16**:487-506.
- 2 Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM *et al.* The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990 ; **323**:1573-1580.
- 3 Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; **14**:177-207.
- 4 Dehio C. Molecular and cellular basis of bartonella pathogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2004 ; **58**:365-390.
- 5 Rolain JM, Foucault C, Guieu R *et al.* *Bartonella quintana* in human erythrocytes. *Lancet* 2002 ; **360**:226-228.
- 6 La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples : a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol* 1999 ; **37**:1899-1905.
- 7 Koehler JE, Quinn FD, Berger TG *et al.* Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992 ; **327**:1625-1631.
- 8 Brouqui P, Houpikian P, Tissot-Dupont H *et al.* Survey of the seroprevalence of *Bartonella quintana* in homeless people. *Clin Infect Dis* 1996 ; **23**:756-759.
- 9 Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS *et al.* Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997 ; **337**:1876-1883.
- 10 Rolain JM, Franc M, Davoust B, Raoult D. Molecular detection of *Bartonella quintana*, *B. koehlerae*, *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *Rickettsia felis*, and *Wolbachia pipiensis* in cat fleas, France. *Emerg Infect Dis* 2003 ; **9**:338-342.
- 11 La VD, Tran-Hung L, Aboudharam G, Drancourt M. *Bartonella quintana* in domestic cat. *Emerg Infect Dis* 2005 ; **11**:1287-1289.
- 12 O'Rourke LG, Pitulle C, Hegarty BC *et al.* *Bartonella quintana* in Cynomolgus Monkey (*Macaca fascicularis*). *Emerg Infect Dis* 2005 ; **11**:1931-1934.
- 13 Raoult D, Foucault C, Brouqui P. Infections in the homeless. *Lancet Infect Dis* 2001 ; **1**:77-84.
- 14 Comer JA, Flynn C, Regnery RL *et al.* Antibodies to *Bartonella* spp. in inner-city Baltimore intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1996 ; **156**:2491-2495.
- 15 Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection : a new zoonosis with the domestic cat as a reservoir. *JAMA* 1994 ; **271**:531-535.
- 16 Kordick DL, Breitschwerdt EB. Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*. *J Clin Microbiol* 1995 ; **33**:1655-1656.
- 17 Holmes AH, Greenough TC, Balady GJ *et al.* *Bartonella henselae* endocarditis in an immunocompetent adult. *Clin Infect Dis* 1995 ; **21**:1004-1007.
- 18 Gasquet S, Maurin M, Brouqui P *et al.* Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients : a clinicopathological and microbiological study of seven cases and review of literature. *AIDS* 1998 ; **12**:1793-1803.
- 19 Reynolds MG, Holman RC, Curns AT *et al.* Epidemiology of cat-scratch disease hospitalizations among children in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; **24**:700-704.
- 20 Margileth AM, Wear DJ, English CK. Systemic cat scratch disease : report of 23 patients with prolonged or recurrent severe bacterial infection. *J Infect Dis* 1987 ; **155**:390-404.
- 21 Carithers HA. Cat-scratch disease : an overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child* 1985 ; **139**:1124-1133.
- 22 Blanco JR, Raoult D. Diseases produced by *Bartonella*. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2005 ; **23**:313-319.
- 23 Slater LN, Welch DE, Hensel D, Coody DW. A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990 ; **323**:1587-1593.
- 24 Brouqui P, La Scola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *New Engl J Med* 1999 ; **340**:184-189.
- 25 Foucault C, Barrau K, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* bacteremia among homeless people. *Clin Infect Dis* 2002 ; **35**:684-689.
- 26 Raoult D, Fournier PE, Drancourt M *et al.* Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996 ; **125**:646-652.
- 27 Benslimani A, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Bacterial zoonoses and infective endocarditis, Algeria. *Emerg Infect Dis* 2005 ; **11**:216-224.
- 28 Raoult D, Roblot F, Rolain JM *et al.* First isolation of *Bartonella aslatica* from the valve of a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 2006 ; **44**:278-279.
- 29 Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis : a study of 48 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001 ; **80**:245-251.
- 30 Ihler GM. *Bartonella bacilliformis* : Dangerous pathogen slowly emerging from deep background. *FEMS Microbiol Lett* 1996 ; **144**:1-11.
- 31 Maguina C, Garcia PJ, Gotuzzo E *et al.* Bartonellosis (Carrión's Disease) in the modern era. *Clin Infect Dis* 2001 ; **33**:772-779.
- 32 Relman DA. Has trench fever returned ? *N Engl J Med* 1995 ; **332**:463-464.
- 33 Renesto P, Gouvernet J, Drancourt M *et al.* Use of *rpoB* gene analysis for detection and iden-



tification of *Bartonella* species. *J Clin Microbiol* 2001 ; **39**:430-437.

**34** Zeaiter Z, Fournier PE, Ogata H, Raoult D. Phylogenetic classification of *Bartonella* species by comparing *groEL* sequences. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002 ; **52**(Pt1):165-171.

**35** Giladi M, Kletter Y, Avidor B *et al.* Enzyme

immunoassay for the diagnosis of cat-scratch disease defined by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2001 ; **33**:1852-1858.

**36** Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of *Bartonella* endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002 ; **9**:795-801.

**37** Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE *et al.* Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; **48**:1921-1933.

**38** Rolain JM, Raoult D. Le traitement des infections à *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana*. *Antibiotiques* 2004 ; **6**:5-11.



# 25

## Borréliose européenne et borréliose de Lyme

Dan Lipsker, Peggy Boeckler

### Bactériologie 25-1

Bactéries 25-1

Vecteurs et réservoirs 25-1

### Épidémiologie 25-2

Histoire naturelle de la maladie 25-2

Manifestations cliniques 25-2

Manifestations cutanées 25-2

Autres manifestations. Syndrome « post-Lyme » 25-4

### Diagnostic 25-5

Prévention et traitement 25-5

Prévention 25-5

Traitement 25-6

Faut-il traiter les sujets séropositifs et asymptomatiques ? 25-6

Références 25-6

La maladie ou borréliose de Lyme est une zoonose transmise à l'homme par une piqûre de tique due à une infection par une bactérie du genre *Borrelia* (B). Les trois principales espèces de *Borrelia* pathogènes pour l'homme en Europe sont *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. burgdorferi* sensu stricto. Aux États-Unis, *B. burgdorferi* sensu stricto est la seule espèce pathogène. Le type et la fréquence des signes de la maladie ne sont pas les mêmes en Europe et en Amérique du Nord et il paraît donc préférable de parler de borréliose européenne lorsque la maladie est contractée en Europe et de borréliose de Lyme ou de maladie de Lyme pour les formes nord-américaines. Cette affection peut toucher isolément ou simultanément plusieurs organes, principalement la peau, le système nerveux et les articulations.



### Bactériologie

#### Bactéries

La première espèce pathogène de *Borrelia* a été identifiée sur le continent américain et dénommée *B. burgdorferi* en hommage à W. Burgdorfer qui l'a mise en évidence. Elle appartient à la famille des spirochètes<sup>1</sup> (fig. 25.1). Les méthodes de typage moléculaire des borrélioses ont ensuite permis de montrer une diversité des pathogènes responsables de cette affection en Europe, aboutissant à l'individualisation de nouvelles espèces de *Borrelia*, regroupées sous le terme de complexe *B. burgdorferi* sensu lato<sup>2</sup>. Les trois principales espèces sont actuellement *B. burgdorferi* sensu stricto, qui correspond à la première espèce décrite et qui est l'espèce prédominante, sinon exclusive aux États-Unis et qui existe aussi en Europe occidentale, *B. garinii* et *B. afzelii* qui sont les espèces prédominantes en Europe.

#### Vecteurs et réservoirs

Les *B. burgdorferi* sensu lato sont des bactéries transmises à l'homme par piqûre de tique (fig. 25.2). Les tiques responsables de la transmission de la borréliose de Lyme sont *Ixodes ricinus* en Europe, *Ixodes scapularis* (anciennement *Ixodes dammini*) sur la côte est des États-Unis, *Ixodes pacificus* sur la côte ouest et *Ixodes persulcatus* en Asie. Les grandes zones d'endémie de cette affection sont donc des régions boisées et notamment forestières car ces tiques sont des espèces exophiles, c'est-à-dire vivant à l'extérieur de la maison. La transmission des pathogènes s'effectue lors des repas sanguins des tiques. La tique peut transmettre *Borrelia* à tous les stades de son développement :

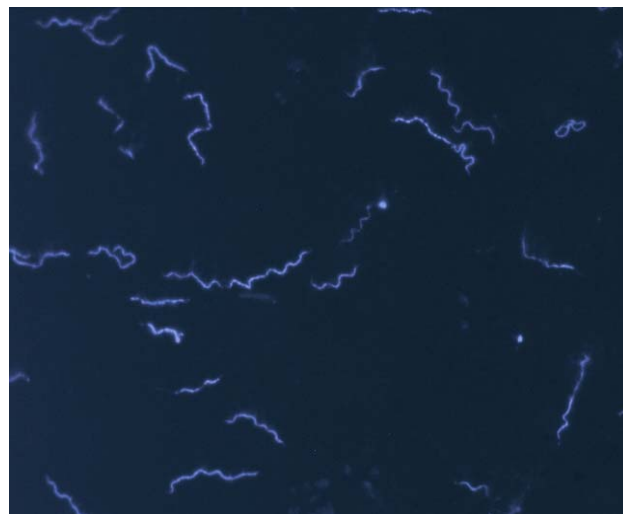


Fig. 25.1 *Borrelia burgdorferi* sensu lato,  $\times 400$ , coloration au DAPI (4', 6-diamino-2-phenylindole)

Coll. Pr D. Lipsker, Strasbourg

larve, nymphe ou adulte. Mais c'est surtout le stade nymphal qui est le plus souvent impliqué dans la transmission à l'homme car son taux d'infestation est presque aussi élevé que celui du stade adulte alors que sa petite taille (quelques millimètres) le rend difficile à repérer sur la peau. L'homme est un hôte accidentel dans le cycle de développement de la tique. *B. burgdorferi* sensu lato peut survivre et se multiplier dans des hôtes vertébrés hébergeant des tiques. En Europe, les petits mammifères (campagnols, mulots, musaraignes...) sont la population réservoir majoritaire, mais les oiseaux et les mammifères de taille moyenne (renards, lièvres, écureuils...) ainsi que les grands mammifères comme les cervidés semblent également jouer un rôle essentiel dans la bio-écologie du vecteur.



Fig. 25.2 *Ixodes ricinus*



## Épidémiologie

L'incidence de la borréliose européenne est très variable et dépend évidemment de l'environnement (région boisée, présence et taux d'infestation des tiques et des animaux réservoirs) mais aussi de la fréquence des contacts de la population avec l'environnement. La maladie se voit à tout âge et touche les deux sexes. La contamination se fait surtout du début du printemps à la fin de l'automne, et c'est à ce moment-là que l'on observe les manifestations précoces de la maladie. En Europe, la maladie prédomine nettement en Europe centrale (Autriche et Slovaquie : plus de 100 cas pour 100 000 habitants), et en Scandinavie (incidence dans le sud de la Suède 69 cas pour 100 000 habitants)<sup>3</sup>. L'incidence de la borréliose en France est actuellement estimée à au moins 9,5 cas pour 100 000 habitants avec des variations régionales importantes : de quasi nulle dans le sud-est à plus de 40 cas pour 100 000 habitants dans le centre et le nord-est de la France.



## Histoire naturelle de la maladie

On distingue une phase précoce et une phase tardive<sup>4,5</sup>. La phase précoce peut être localisée ou disséminée. La phase précoce localisée correspond à l'érythème migrant (anciennement phase primaire). Il survient de quelques jours à quelques semaines après la piqûre de tique. La

phase précoce disséminée (anciennement phase secondaire) correspond aux nombreuses manifestations extracutanées rhumatologiques, neurologiques, cardiologiques, oculaires... Les manifestations tardives (anciennement phase tertiaire) comprennent l'acrodermatite chronique atrophique et des signes extracutanés divers, surtout neurologiques et articulaires.

Le passage d'une phase à l'autre n'est pas obligatoire. Soixante-dix à quatre-vingt pour cent des sujets débutent leur maladie par un érythème migrant. En l'absence de traitement, un sujet atteint d'érythème migrant peut guérir ou développer les autres signes de la maladie. Au stade d'érythème migrant, le traitement antibiotique bien conduit est efficace<sup>6</sup>.



## Manifestations cliniques

### Manifestations cutanées

L'érythème migrant correspond au stade précoce localisé de la maladie. C'est le signe le plus fréquent et le plus spécifique de la maladie. Il s'agit d'un érythème d'évolution annulaire et centrifuge, dont la bordure bien visible est rarement palpable (fig. 25.3). Si l'extension de la lésion est constante, le caractère annulaire ne l'est pas, car il peut s'agir d'une lésion rouge extensive sans éclaircissement central. Parfois la lésion peut être prurigineuse ou le siège de dysesthésies. L'érythème migrant débute en général 7 à 21 jours après une piqûre de tique à l'endroit de celle-ci. Cependant, la notion de piqûre de tique n'est souvent pas trouvée car elle passe inaperçue dans plus de la moitié des cas. En Europe, il ne s'accompagne habituellement pas d'autres signes cliniques en dehors d'une asthénie chez 25 % des malades environ. Toutes les espèces de *B. burgdorferi* sensu lato peuvent être responsables d'un érythème migrant<sup>7</sup>. Le diagnostic de l'érythème migrant est clinique et le sérodiagnostic est négatif chez plus de la moitié des malades à ce stade. Le diagnostic différentiel dépend de l'aspect clinique de l'érythème migrant mais, le plus souvent, on discutera une dermatophytose, un érythème annulaire centrifuge de Darier, un granulome annulaire, une dermatite granuloma-



Fig. 25.3 Érythème migrant typique : macule rouge annulaire à extension centrifuge. Notez bien l'éclaircissement central, qui n'est pas constant, et la tache rouge centrale, séquelle de la piqûre de tique

teuse interstitielle, une réaction persistante après piqûre d'insecte, un érythème pigmenté fixe, une morphee inflammatoire à sa phase initiale, une dermite de contact, plus rarement un érysipèle ou une tularémie (lorsque le centre est ulcéré ou nécrotique). Inversement, un érythème survenant dans les suites immédiates d'une piqûre de tique ne doit pas être considéré à tort comme un érythème migrant. En cas de doute, une biopsie cutanée peut être indiquée. Le lymphocytome borrélien (anciennement lymphocytome cutané bénin) est une manifestation de la phase précoce disséminée de la maladie. Il s'agit d'un nodule ou d'une plaque violacée ou brun jaune (fig. 25.4) survenant quelques semaines ou mois après la contamination. Les lymphocytomes borréliens siègent principalement sur le lobule de l'oreille (fig. 25.5), le mamelon, le scrotum et la face. Le diagnostic repose sur la clinique, le sérodiagnostic (positif dans 70 à 90 % des cas) aussi, parfois sur le diagnostic direct par la culture ou l'amplification génique *in vitro* de *B. burgdorferi* sensu lato à partir d'une biopsie cutanée. Sur le plan histopathologique, le lymphocytome peut mimer un lymphome B cutané<sup>8</sup>. De ce fait, un lymphome B primitivement cutané, surtout s'il est localisé dans un des sites bastions du lymphocytome, impose de chercher une infection borrélienne et de réaliser un traitement d'épreuve de la borréliose, avant d'envisager un traitement spécifique du lymphome.

L'acrodermatite chronique atrophiante est la manifestation cutanée de la phase tardive de la maladie. Elle survient plusieurs années après la contamination. Elle évolue en 2 phases. La phase initiale infiltrative est caractérisée cliniquement par un érythème violacé, oedémateux, mou, alors que la température de la peau est normale (fig. 25.6). Il siège surtout en regard des surfaces d'extension des membres (dos des mains, coudes, chevilles ou genoux). L'érythème évolue ensuite inexorablement vers une atrophie cutanée définitive. L'épiderme s'amincit, devient fripé en prenant un aspect en « papier cigarette » et laisse apercevoir par



**Fig. 25.4** Lymphocytome borrélien. Il existe une plaque infiltrée de l'aréole mammaire. L'ecchymose est séquentielle d'une ponction que cette malade avait eue en milieu sénologique devant la suspicion d'un carcinome mammaire



**Fig. 25.5** Lymphocytome cutané borrélien du lobule de l'oreille

transparence le réseau vasculaire (fig. 25.7). Le diagnostic suspecté cliniquement est confirmé par le sérodiagnostic toujours très positif à ce stade.

De nombreuses autres manifestations cutanées, dont le lien avec une infection à *Borrelia* est plus discutable, ont été décrites. Il s'agit de manifestations d'hypersensibilité comme l'érythème noueux, l'acrodermatite papuleuse ou l'exanthème maculo-papuleux. La place exacte de l'infection par une borréliose dans le déclenchement ou l'apparition d'une morphee, d'un lichen scléreux, d'un granulome annulaire et d'une dermatite granulomateuse interstitielle n'est pas encore établie et fait l'objet de controverses.



**Fig. 25.6** Acrodermatite chronique atrophiante. Plaque infiltrée du dos de la main et de l'avant-bras correspondant à la phase initiale, oedémateuse et inflammatoire de l'acrodermatite chronique atrophiante. À ce stade, le traitement antibiotique entraîne une guérison complète





Coll. D. Bessis

**Fig. 25.7** Large macule atrophique du dos de la cheville au cours d'une acrodermatite chronique atrophiante

### Autres manifestations. Syndrome « post-Lyme »

Les principales manifestations cliniques de la borréliose ainsi que leurs critères diagnostiques<sup>9</sup> sont résumés dans le **tableau 25.1**. En Europe, les manifestations neurologiques sont plus fréquentes que les manifestations articulaires, l'inverse étant vrai en Amérique du Nord<sup>5,10</sup>. Les manifestations neurologiques sont surtout des méningoradiculites et des paralysies faciales. Les manifestations rhumatoïdiques sont des monoarthrites ou des oligoarthrites

des grandes articulations (genou le plus souvent) qui évoluent par poussées récurrentes brèves. L'apparition brutale d'un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré chez un sujet sans cardiopathie préalable doit également faire évoquer le diagnostic en zone d'endémie. Les manifestations oculaires des borrélioses sont multiples : paralysie oculomotrice, conjonctivite, kératite, uvéite, rétinite... Enfin, le syndrome « post-Lyme » des auteurs anglo-saxons désigne une forme chronique de l'affection responsable de nombreux signes subjectifs comme fatigue, céphalées, douleurs musculaires et articulaires, difficulté à se concentrer, persistant même après des antibiothérapies prolongées et répétées<sup>11</sup>. Cette entité est rare en Europe et ce diagnostic ne doit être porté qu'exceptionnellement. Néanmoins, comme la borréliose est une maladie fortement médiatisée, surtout en zone d'endémie, et du fait de l'internet, beaucoup de sujets consultent pour ce type de signes subjectifs non spécifiques avec la conviction d'avoir une borréliose de Lyme...

Les formes neurologiques sont plus particulièrement associées à *B. garinii*, les formes arthritiques à *B. burgdorferi* sensu stricto et l'acrodermatite chronique atrophiante à *B. afzelii*. Néanmoins, cette association entre espèce bactérienne et certaines manifestations cliniques n'est pas absolue, chacune de ces trois espèces ayant été identifiée dans ces différentes manifestations. Cette association préférentielle explique en partie la prédominance géographique

**Tableau 25.1** Critères diagnostiques de la borréliose européenne<sup>9</sup>

|                                            | Définition clinique                                                                                                                                                                                                                                              | Examens biologiques nécessaires                                                                  | Examens biologiques facultatifs                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Érythème migrant</b>                    | Patch érythémateux ou bleu rouge, centrifuge et annulaire. Bordure de la lésion souvent plus apparente, plus érythémateuse, sans être très papuleuse.                                                                                                            | Aucun.                                                                                           | Culture de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato à partir d'une biopsie cutanée.<br>Changement significatif du taux d'anticorps ou présence d'IgM spécifique.   |
| <b>Lymphocytome borrélien</b>              | Rare. Plaque ou nodule indolore, bleu rouge siégeant le plus souvent sur le lobule de l'oreille, l'hélix, le mamelon ou le scrotum ; plus fréquent (en particulier sur les oreilles) chez l'enfant.                                                              | Changement significatif du taux d'anticorps.                                                     | Biopsie cutanée pour examen histopathologique.<br>Culture de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato à partir d'une biopsie cutanée.                              |
| <b>Acrodermatite chronique atrophiante</b> | Lésion chronique, rouge ou violacée, siégeant habituellement sur la face d'extension des extrémités. Possibilité de formes initialement oedémateuses. Évolution vers l'atrophie cutanée. Possibilité d'induration de la peau en regard des préminences osseuses. | Taux élevé d'anticorps spécifiques sériques.                                                     | Biopsie cutanée pour examen histopathologique.<br>Culture de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato à partir d'une biopsie cutanée.                              |
| <b>Neuroborréliose précoce</b>             | Méningo-radiculite hyperalgique avec ou sans atteinte d'un nerf crânien. Chez l'enfant, principalement méningite, paralysie faciale isolée unilatérale (parfois bilatérale) ou atteinte d'un autre nerf crânien.                                                 | Lymphocytose du LCR.<br>Production intrathécale d'anticorps spécifiques*.                        | Bande oligoclonale spécifique dans le LCR.<br>Changement significatif du taux d'anticorps.<br>Culture de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato à partir du LCR. |
| <b>Neuroborréliose chronique</b>           | Très rare. Encéphalite chronique, encéphalomyélite, méningo-encéphalite, radiculomyélite.                                                                                                                                                                        | Lymphocytose du LCR Production intrathécale d'anticorps spécifiques*.<br>IgG sérique spécifique. | Bande oligoclonale spécifique dans le LCR.<br>Synthèse intrathécale d'anticorps spécifique*.                                                                     |
| <b>Arthrite borrélienne</b>                | Arthrite récurrente brève avec épisode de fluxion touchant une ou quelques grandes articulations, évoluant parfois vers une arthrite chronique.                                                                                                                  | Taux élevé d'anticorps (IgG) sérique spécifique.                                                 | Culture de <i>Borrelia</i> à partir du liquide articulaire ou du tissu synovial.                                                                                 |
| <b>Cardite borrélienne</b>                 | Bloc auriculo-ventriculaire (II, III) d'installation brutale, troubles du rythme, parfois myo- ou pancardite.                                                                                                                                                    | Changement significatif du taux d'anticorps (IgG).                                               | Culture de <i>Borrelia</i> à partir de biopsie endocardique.                                                                                                     |

\* Pour cela, le laboratoire réalisera un index d'IgG anti-*Borrelia* (sérologies quantitatives IgG anti-*Borrelia* dans le LCR et dans le sérum) qui sera comparé à un index d'Ig totales ou d'albumine (dosages quantitatifs d'Ig totales ou d'albumine dans le LCR et dans le sérum du patient).

de certaines formes cliniques de la maladie. Ainsi, aux États-Unis, où seule *B. burgdorferi* sensu stricto sévit, les formes secondaires de la maladie sont majoritairement des arthrites. En Europe, les formes neurologiques sont les plus fréquentes des manifestations secondaires.



## Diagnostic

Le diagnostic de borréliose européenne repose sur les critères européens de la maladie (tableau 25.1)<sup>9</sup>. La notion d'exposition (promenades en régions boisées) et de piqûre de tique doit toujours être précisée. Le sérodiagnostic est important pour le diagnostic des manifestations disséminées neurologiques et articulaires notamment. Cependant, il faut toujours tenir compte des éléments suivants lorsqu'on interprète un sérodiagnostic des borrélioses de Lyme<sup>12</sup> :

- la fiabilité des « kits » diagnostiques n'est pas homogène et certains « kits » commerciaux actuellement disponibles sur le marché français sont peu performants ; en cas de forte suspicion de borréliose et de séronégativité, une discussion avec le biologiste sera utile ;
- plus de 50 % des sujets avec un érythème migrant sont séronégatifs : il ne faut donc pas faire de sérodiagnostic à ce stade. L'érythème migrant est un diagnostic clinique ;
- en zone d'endémie, 5 % des sujets sont séropositifs sans avoir aucun signe de la maladie. La séropositivité n'est pas, et de loin, synonyme de maladie. La sérologie doit toujours être interprétée en fonction du contexte clinique. Seules les manifestations cliniques du tableau 25.1 sont suggestives du diagnostic de borréliose.



## Prévention et traitement

### Prévention

Le port d'habits longs couvrant et éventuellement l'utilisation de répulsifs contre les insectes lors de promenades en zones boisées en région d'endémie sont des mesures simples à mettre en application. Le retrait rapide des tiques après piqûre est essentiel, car le risque de transmission des borrélioses augmente avec la durée de contact de la tique avec son hôte. Ce risque existe dès la vingt-quatrième heure et augmente ensuite. De fait, l'inspection systématique de tout le tégument après chaque potentielle exposition aux tiques (randonnée, promenade...) en zone d'endémie et l'extraction rapide de la tique permettent de réduire de façon importante le risque de transmission de la maladie. Pour retirer la tique, des dispositifs à type de petits pieds de biches sont commercialisés. À défaut, il suffit d'attraper la tique, sans tirer, avec une pince fine, d'aligner l'axe de la pince et celle de la tique à 45° par rapport au plan cutané et d'effectuer des mouvements doux de rotation anti-horaire. En revanche, il faut éviter de l'étrangler en la couvrant de substance toxique ou occlusive (vaseline, éther...) car cela favorise la régurgitation de la tique et donc théoriquement le risque d'infection. En Europe, il n'existe aucun vaccin permettant une immunisation contre les borrélioses de Lyme. Un vaccin qui protégeait contre l'infection à *Borrelia*

### Traitement des borrélioses (d'après<sup>5</sup>)

- **Infection précoce (localisée ou disséminée)**
  - Adultes
    - Doxycycline, 2 × 100 mg/j, 14 à 21 jours
    - Amoxicilline, 3 × 500 mg/j, 14 à 21 jours
    - Alternatives :
      - Cefuroxime axetil, 2 × 500 mg/j, 14 à 21 jours
      - Érythromycine, 4 × 250 mg/j, 14 à 21 jours
  - Enfants
    - Amoxicilline, 50 mg/kg/j en 3 prises, 14 à 21 jours
    - Alternatives :
      - Cefuroxime axetil, 30 mg/kg/j en 2 prises, 14 à 21 jours
      - Érythromycine, 30 mg/kg/j en 3 prises, 14 à 21 jours
- **En cas de signes neurologiques** (neuroborréliose précoce ou tardive)
  - Adultes
    - Ceftriaxone, 2 g IV, 1 fois/j, 14 à 28 jours
    - Cefotaxime, 3 × 2 g IV, 14 à 28 jours
    - Pénicilline G, 20 × 10<sup>6</sup> U en 6 perfusions, 14 à 28 jours
    - Alternative : doxycycline, 3 × 100 mg/j, 30 jours (parfois inefficace en cas de neuroborréliose tardive)
    - Paralysie faciale isolée : Traitement per os suffisant
  - Enfants
    - Ceftriaxone, 75 à 100 mg/kg/j IV (max. 2 g), 14 à 28 jours
    - Cefotaxime, 150 mg/kg/j en 3 à 4 perfusions IV (max. 6 g), 14 à 28 jours
    - Pénicilline G, 200 000 à 400 000 U/kg/j en 6 perfusions, 14 à 28 jours
- **Arthrite**
  - Traitements per os 30 à 60 jours ou IV, 14 à 28 jours
- **Cardite**
  - Bloc auriculo-ventriculaire premier degré : traitement per os 14 à 21 jours
  - Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré : monitoring cardiaque et traitement IV
  - Acrodermatite chronique atrophique : traitement per os 30 jours ou IV, 14 à 28 jours
  - Femme enceinte : thérapie habituelle selon la manifestation clinique ; éviter les tétracyclines

25.A

*burgdorferi* sensu stricto mais pas contre les autres espèces était disponible en Amérique du Nord, mais il a été retiré du marché.

En France, l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée après une piqûre de tique<sup>13</sup>. Bien qu'une étude nord-américaine ait montré qu'une dose unique de 200 mg de doxycycline administrée dans les 72 heures après une piqûre de tique permettait de réduire considérablement le risque de contracter un érythème migrant<sup>14</sup>, ce résultat n'est pas extrapolable à la borréliose européenne. Par ailleurs, cette étude ne permet pas de savoir si l'antibioprophylaxie réduit le risque de complications tardives. En cas de piqûre de tique, une surveillance est nécessaire et suffisante. Il faut éduquer le sujet afin qu'il puisse revenir consulter devant l'apparition éventuelle de signes cutanés évoquant un érythème migrant. Ce dernier survient le plus souvent à l'endroit de la piqûre de tique. La pratique d'un sérodiagnostic après piqûre de tique est, nous l'avons vu, inutile et coûteuse. La seule exception est la femme enceinte du fait du potentiel passage transplacentaire de *B. burgdorferi* sensu lato. Dans ce cas, un traitement par 10 jours d'amoxicilline pourra être proposé.

### Traitement

La borréliose de Lyme est une maladie infectieuse qui doit être traitée, parfois en urgence, en raison de la gravité immédiate du tableau (bloc auriculo-ventriculaire, méningoradiculite...), de toute façon pour éviter l'évolution vers d'autres complications. L'encadré 25.A résume le traitement des différentes formes d'expression de la borréliose de Lyme<sup>4,5,15</sup>. L'érythème migrant peut être traité par la doxycycline ou l'amoxicilline, qui restent les antibiotiques de référence. Les schémas simples suivants : doxycycline 2 × 100 mg/j ou amoxicilline 3 × 500 mg/j pendant 10 à 15 jours sont efficaces<sup>16</sup>. L'amoxicilline est le premier choix chez l'enfant de moins de 10 ans en raison des problèmes dentaires avec les tétracyclines. Un traitement « court » de l'érythème migrant, par azithromycine (1 g le premier jour puis 500 mg pendant 4 jours) est possible, mais ce traitement confère une moins bonne protection contre les manifestations tardives de la borréliose de Lyme. Le céfuroxime-axetil et la phénoxyéthylpénicilline sont des alternatives thérapeutiques. La ceftriaxone intraveineuse ou intramusculaire, qui est le traitement de référence des formes graves de la maladie, notamment des formes neurologiques, n'est pas plus efficace dans les formes précoces de la maladie en l'ab-

sence d'atteinte neurologique objective. De plus, elle coûte plus cher que le traitement par doxycycline.

### Faut-il traiter les sujets séropositifs et asymptomatiques ?

En cas de séropositivité vis-à-vis de *B. burgdorferi* sensu lato en dehors de tout contexte clinique évocateur, il n'existe pas de conduite à tenir consensuelle. Il convient alors de faire un examen clinique minutieux ainsi qu'un interrogatoire complet (antécédent d'érythème migrant, d'un trouble de la conduction cardiaque ou d'un problème oculaire inexplicé...). Si l'examen clinique découvre un signe en faveur d'une infection non traitée présente ou passée à *B. burgdorferi* sensu lato, un traitement est indiqué. Le type de traitement et le bilan à effectuer (notamment ponction lombaire) dépendront des données de l'examen clinique. Si le sujet est totalement asymptomatique et n'a aucun antécédent évocateur de borréliose de Lyme, aucun traitement n'est indiqué. En effet, le risque d'un sujet asymptomatique séropositif de développer la maladie est très faible et a été estimé à moins de 5 %<sup>17</sup>. La présence d'anticorps anti-*B. burgdorferi* n'est pas forcément le signe d'une infection active, il s'agit souvent d'une cicatrice sérologique. Un simple suivi clinique prolongé est alors conseillé.



1 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF *et al.* Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982 ; **216**:1317-1319.

2 Welsch J, Pretzman C, Postic D *et al.* Genomic fingerprints by arbitrarily primed polymerase chain reaction resolves *Borrelia burgdorferi* into three distinct phyletic groups. *Int J Syst Bacteriol* 1992 ; **42**:370-377.

3 Berglund J, Eitrem R, Ornstein K *et al.* An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995 ; **333**:1319-1324.

4 Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003 ; **362**:1639-1647.

5 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001 ; **345**:115-125.

6 Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. *Br J Dermatol* 2002 ; **146**:872-876.

7 Antoni-Bach N, Jaulhac B, Hansmann Y *et al.* Espèces de *Borrelia* responsable d'érythème migrant en Alsace. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; **129**:15-18.

8 Colli C, Leinweber B, Mülleger R *et al.* *Borrelia-burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis : clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004 ; **31**:232-240.

9 Stanek G, O'Connell S, Cimmino M *et al.* European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis : clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996 ; **108**:741-747.

10 Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F *et al.* for the GEBLY (Study Group for Lyme Borreliosis). Disease Expression of Lyme Borreliosis in Northeastern France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 ; **20**:225-230.

11 Klempner MS, Hu LT, Evans J *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001 ; **345**:85-92.

12 Lipsker D, Zachary P, Jaulhac B. Du bon usage du sérodiagnostic au cours de la borréliose de Lyme. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; **131**:73-77.

13 Lipsker D, Jaulhac B. Faut-il traiter les pi-

qûres de tiques ? *Nouv Dermatol* 2001 ; **20**:557-558.

14 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D *et al.* Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001 ; **345**:79-84.

15 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ *et al.* Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000 ; **31** Suppl 1: 1-14.

16 Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J *et al.* Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003 ; **138**:697-704.

17 Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E *et al.* Long-term survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis : what happens to the seropositive individuals ? *Eur J Epidemiol* 1998 ; **14**:117-123.



# 26

## Rickettsioses

Clarisse Rovero, Didier Raoult

**Bactériologie** 26-1

**Physiopathologie** 26-2

**Épidémiologie** 26-2

**Manifestations cliniques** 26-2

*Rickettsioses transmises par les tiques* 26-2

*Rickettsioses transmises par d'autres vecteurs que les tiques* 26-7

**Diagnostic** 26-8

*Sérologie* 26-9

*Diagnostic spécifique direct* 26-9

**Traitement** 26-9

*Groupe des fièvres boutonneuses* 26-10

*Groupe typhus* 26-10

*Typhus des broussailles* 26-10

**Références** 26-10

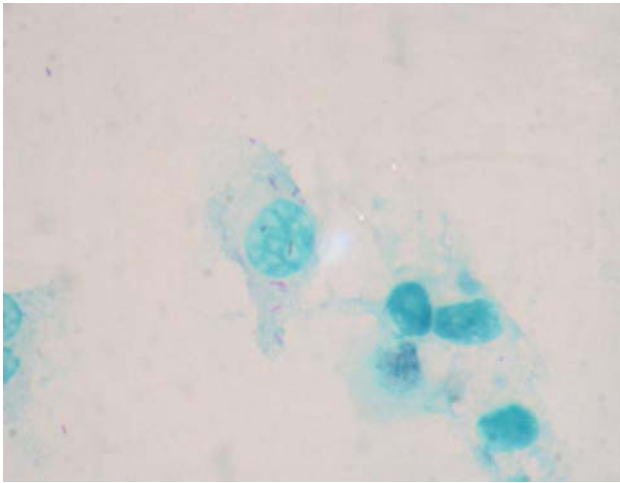
Les rickettsioses sont des maladies infectieuses dont la transmission est assurée par des arthropodes. Les bactéries responsables sont des alpha protéobactéries qui appartiennent aux genres *Rickettsia* et *Orientia* appartenant à l'ordre des *Rickettsiales* et à la famille des *Rickettsiaceae*. Ces dernières années, l'avènement des techniques de biologie moléculaire appliquées à la microbiologie a entraîné des remaniements considérables dans la classification de ce groupe hétérogène de bactéries. Cependant, deux groupes de maladies sont encore habituellement appelés rickettsioses : le typhus des broussailles dû à *Orientia tsutsugamushi*<sup>1</sup>, et les maladies dues aux bactéries du genre *Rickettsia*, incluant le groupe des fièvres boutonneuses et le groupe typhus<sup>2</sup>. Si la fièvre boutonneuse méditerranéenne et la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses sont les plus connues des rickettsioses éruptives, de nombreuses autres rickettsies transmises par les arthropodes ont été décrites ces dernières années<sup>2</sup>. Deux facteurs ont vraisemblablement contribué à l'émergence de ces rickettsioses : l'augmentation des interactions hommes-tiques (voyages, séjours en forêt) et le développement des méthodes de diagnostic et d'identification des agents infectieux, en particulier l'utilisation des techniques de biologie moléculaire. De plus, de nombreuses rickettsies ont pour l'instant été isolées uniquement de tiques mais pourraient dans l'avenir s'avérer être des agents pathogènes pour l'homme. Les rickettsies ont un tropisme pour l'endothélium vasculaire et provoquent une vascularite responsable des manifestations cliniques systémiques, biologiques et histologiques<sup>3</sup>. Les manifestations cutanées sont souvent au premier plan.



### Bactériologie

Les rickettsies sont des alpha protéobactéries intracellulaires strictes de 0,8 à 2,0 µm de longueur et de 0,3 à 0,5 µm de diamètre associées à des hôtes eucaryotes. Ces petits bacilles ou coccobacilles sont difficilement mis en évidence par la coloration de Gram mais sont colorés par les méthodes de Gimenez et de Giemsa (fig. 26.1). Leur croissance est lente et difficile car ils ne se cultivent que sur les cellules eucaryotes. La classification taxonomique de l'ordre des *Rickettsiales* était précédemment fondée sur relativement peu de critères phénotypiques. Depuis 20 ans, la classification taxonomique a considérablement changé sur la base du séquençage des gènes et de la phylogénie génétique. Parmi les membres restants de l'ordre des *Rickettsiales*, le groupe des *Anaplasma-Ehrlichia* a été récemment réorganisé en quatre genres<sup>4</sup> ; et *R. tsutsugamushi* a été reclassifié dans un nouveau genre, *Orientia*<sup>1</sup>. Le genre des *Rickettsia* a lui aussi subi de profonds changements<sup>5</sup>. Les rickettsies sont traditionnellement divisées en trois groupes : le groupe boutonneux qui comprend la plupart des rickettsioses transmises par les tiques, sauf *R. felis* qui est transmis par les puces et *R. akari* qui est transmis par les mites. Le groupe typhus comprend *R. prowazekii* et *R. typhi*. Le troisième groupe comprend *Orientia tsutsugamushi*. Le tableau 26.1 résume les différentes rickettsies pathogènes pour l'homme connues à ce jour et leur vecteur. Les génomes de plusieurs rickettsies ont été complètement séquencés et publiés : *R. prowazekii*, *R. conorii*, *R. felis* et *R. typhi*.





Coll. Pr D. Raoult, Marseille

**Fig. 26.1** *Rickettsia africae* sur cellules HEL (lignée fibroblastique) colorée par la méthode de Gimenez



### Physiopathologie

Il existe au site d'inoculation une multiplication locale des rickettsies dans les cellules endothéliales suivie d'une thrombose et d'une nécrose responsables de l'escarre dans les rickettsioses du groupe boutonneux. Les bactéries disséminent ensuite dans la circulation sanguine et pénètrent de façon active dans les cellules endothéliales des petits vaisseaux (artérioles et capillaires). Les cellules endothéliales sont les cellules cibles des rickettsies sauf pour *R. akari* et *O. tsutsugamushi*, qui se multiplient dans les cellules monocytiques. Les rickettsies s'échappent rapidement du phagosome pour se multiplier dans le cytoplasme. Les rickettsies du groupe boutonneux, qui sont mobiles dans le cytoplasme grâce à la polymérisation de l'actine, envahissent les cellules avoisinantes. *R. prowazekii* est dépourvu d'une telle mobilité et est relargué après la destruction de la cellule hôte. Il existe, au contact des lésions, une réaction lymphoplasmocytaire responsable d'une vascularite et parfois d'une obstruction des vaisseaux, qui constitue l'élément lésionnel de base de la maladie.



### Épidémiologie

La répartition géographique et temporelle des rickettsioses est principalement déterminée par leur vecteur (tableau 26.1). Les maladies transmises par les poux sont cosmopolites. Les poux du corps parasitent les humains vivant dans des conditions précaires, préférentiellement dans les lieux où il fait froid et pendant les guerres. Les puces communes comme celles du chat et du chien (*Ctenocephalides felis* et *Ctenocephalides canis*) et les puces de rat (*Xenopsylla cheopis* et *Pulex irritans*) sont également cosmopolites comme les maladies transmises par ces vecteurs – le typhus murin et la fièvre éruptive transmise par les puces (*R. felis*). Les tiques sont hautement dépendantes de leur environnement ; très peu sont cosmopolites à l'exception de *Rhipicephalus sanguineus* (fig. 26.2), la tique du chien vecteur de *R. conorii* et de *Ehrlichia canis*. De ce fait, les maladies

transmises par les tiques sont habituellement limitées à une région géographique correspondant à la zone d'activité de la tique vectrice. En revanche, l'idée qu'un seul type de rickettsie circule dans une région donnée du monde est obsolète comme cela a été démontré en Europe, en Afrique, en Amérique, en Asie et en Australie<sup>6</sup>. Le comportement des tiques détermine aussi la population humaine cible et la saisonnalité. Par exemple, les *Amblyomma* sont des tiques chasseuses agressives. Elles attaquent fréquemment en groupes. Ce comportement explique les cas groupés et les multiples escarres d'inoculation chez les patients en cas de rickettsioses transmises par les *Amblyomma* (*R. africae*). Les *Dermacentor* attendent leur hôte dans une stratégie d'embuscade, tombant sur un hôte chevelu à partir de la hauteur de 1 m. De ce fait, l'escarre dans les rickettsioses transmises par les *Dermacentor* (*R. slovaca*, *R. rickettsii*) se trouve le plus souvent dans le cuir chevelu et concerne plus souvent les enfants.



### Manifestations cliniques

#### Rickettsioses transmises par les tiques

Elles correspondent pour la plupart aux rickettsioses du groupe boutonneux.

**Fièvre boutonneuse méditerranéenne** L'agent responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*, est transmis par la piqûre de la tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus*. Cette tique est à la fois le vecteur et le réservoir principal de *R. conorii* subsp. *conorii* qu'elle transmet à sa progéniture. La répartition géographique de la FBM comprend le sud de l'Europe, l'Afrique du Nord, l'Afrique noire, ainsi qu'une grande partie de l'Asie tropicale et sub-tropicale. En France, elle est limitée au sud du pays où elle survient d'avril à oc-



Coll. Pr D. Raoult, Marseille

**Fig. 26.2** Exemple de tique vectrice de *Rickettsia* : *Rhipicephalus sanguineus* femelle adulte

Tableau 26.1 Bactéries appartenant au genre *Rickettsia* responsables de pathologies humaines

| Organisme                                       | Maladie                                                  | Distribution                                                       | Vecteur                                                                                                            | Date de la première description |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Rickettsioses du groupe boutonneux</b>       |                                                          |                                                                    |                                                                                                                    |                                 |
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>conorii</i>         | Fièvre boutonneuse méditerranéenne                       | Méditerranée, Afrique, Inde, mer Noire, Antilles                   | <i>Rhipicephalus sanguineus</i>                                                                                    | 1910 (Tunisie)                  |
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>caspia</i>          | Fièvre d'Astrakhan                                       | Russie (Astrakhan), Tchad, Kosovo                                  | <i>R. pumilio</i> , <i>R. sanguineus</i>                                                                           | 1991                            |
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>     | Fièvre boutonneuse israélienne                           | Israël, Portugal                                                   | <i>R. sanguineus</i>                                                                                               | 1974                            |
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>indica</i>          | Typhus à tique indien                                    | Inde, Pakistan                                                     | <i>R. sanguineus</i> , <i>Boophilus microplus</i> , <i>Haemaphysalis leachii</i>                                   | 1991 (Inde)                     |
| <i>R. sibirica</i> subsp. <i>sibirica</i>       | Typhus à tique d'Asie du Nord<br>Typhus à tique sibérien | Russie, Mongolie, Pakistan, Chine                                  | <i>D. nuttalli</i> , <i>D. marginatus</i> , <i>D. silvarum</i> , <i>D. sinicus</i> , <i>Haemaphysalis concinna</i> | 1936                            |
| <i>R. sibirica</i> subsp. <i>mongolotimonae</i> | <i>Lymphangitis-associated rickettsiosis</i>             | France, Algérie, Grèce, Afrique du Sud                             | <i>H. asiaticum</i> , <i>H. truncatum</i> , <i>H. anatolicum excavatum</i>                                         | 1993                            |
| <i>R. africae</i>                               | Fièvre à tique africaine                                 | Afrique subsaharienne, Antilles                                    | <i>Amblyomma</i> sp.                                                                                               | 1992                            |
| <i>R. slovaca</i>                               | TIBOLA                                                   | Slovaquie, Arménie, Russie, France, Suisse, Portugal               | <i>D. marginatus</i> , <i>D. reticulatus</i>                                                                       | 1997 (Marseille)                |
| <i>R. honei</i>                                 | Fièvre boutonneuse des îles Flinders                     | Australie, Thaïlande                                               | <i>Bothriocroton (Aponomma) Hydrosauri</i> , <i>Amblyomma cajennense</i> , <i>I. granulatus</i>                    | 1991                            |
| <i>R. rickettsii</i>                            | Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses                  | États-Unis, Amérique centrale, Amérique du Sud                     | <i>D. variabilis</i> , <i>D. andersoni</i> , <i>Amblyomma</i> sp., <i>R. sanguineus</i>                            | 1899 (États-Unis)               |
| <i>R. japonica</i>                              | Fièvre boutonneuse japonaise ou orientale                | Japon, Corée du Sud                                                | <i>Haemaphysalis flava</i> , <i>H. longicornis</i> , <i>Ixodes ovatus</i> , <i>D. Taiwanensis</i>                  | 1984                            |
| <i>R. aeschlimannii</i>                         | Pas de nom                                               | Maroc                                                              | <i>H. marginatum</i> , <i>H. rufipes</i> , <i>Rh. appendiculatus</i>                                               | 2002                            |
| <i>R. parkeri</i>                               | Pas de nom                                               | États-Unis                                                         | <i>Amblyomma maculatum</i> , <i>A. americanum</i> , <i>A. triste</i>                                               | 2004                            |
| <i>R. helvetica</i>                             | Pas de nom                                               | Suisse, France, Italie, Thaïlande, Suède                           | <i>I. ricinus</i> , <i>I. ovatus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. monospinus</i>                                | 2000                            |
| <i>R. felis</i>                                 | Fièvre boutonneuse transmise par les puces               | Mondial                                                            | <i>Ctenocephalides felis</i> (puce du chat)                                                                        | 1994                            |
| <i>R. australis</i>                             | Fièvre à tiques de Queensland                            | Australie                                                          | <i>I. holocyclus</i> , <i>I. Tasmani</i>                                                                           | 1946                            |
| <i>R. heilongjiangensis</i>                     | Fièvre boutonneuse de l'Extrême-Est                      | Russie extrême-orientale, nord-est de la Chine                     | <i>D. sylvanum</i> , <i>Haemaphysalis concinna</i>                                                                 | 1992                            |
| <i>R. massiliae</i>                             | Pas de nom                                               | Europe, Afrique                                                    | <i>R. sanguineus</i> , <i>R. turanicus</i>                                                                         | 2005                            |
| <i>R. akari</i>                                 | Fièvre vésiculeuse (rickettsialpox)                      | New York, Ukraine, Corée, Slovaquie, Afrique du Sud                | <i>Lyponyssoides sanguineus</i> (mite)                                                                             | 1946 (New York)                 |
| <i>R. marmionii</i>                             | Fièvre boutonneuse australienne                          | Australie                                                          | <i>Haemaphysalis novaeguineae</i>                                                                                  | 2003-2005                       |
| <b>Groupe typhus</b>                            |                                                          |                                                                    |                                                                                                                    |                                 |
| <i>R. typhi</i>                                 | Typhus murin                                             | Cosmopolite                                                        | <i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i> (puce)                                                                 | 1921                            |
| <i>R. prowazekii</i>                            | Typhus épidémique                                        | Afrique, Russie, États-Unis                                        | <i>Pediculus humanus humanus</i> (pou du corps)                                                                    | 1760                            |
| <b>Groupe Orientia</b>                          |                                                          |                                                                    |                                                                                                                    |                                 |
| <i>Orientia tsutsugamushi</i>                   | Typhus des broussailles                                  | Asie de l'Est, Australie du Nord-Est, îles du Pacifique de l'Ouest | Famille des <i>Thrombidae</i>                                                                                      | 1879                            |



Coll. D. Bessis

**Fig. 26.3** Escarre au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne

tobre, ce qui correspond à la période d'activité des tiques. Un contact prolongé entre la tique et l'homme est nécessaire à la transmission de la rickettsie, contrastant avec l'indolence de la piqûre, le plus souvent ignorée du malade. La présentation clinique typique associe une tache noire correspondant à l'escarre d'inoculation, une éruption cutanée disséminée et un syndrome fébrile. Après une semaine d'incubation en moyenne (de 3 à 16 jours), il apparaît un syndrome fébrile bruyant avec céphalées et algies diffuses<sup>3,7</sup>. Devant ces signes, il faut chercher attentivement l'escarre d'inoculation : la tache noire, présente dans 30 à 90 % des cas<sup>3,7</sup>. L'escarre est le plus souvent unique et se présente sous forme d'une zone noire circonscrite, croûteuse, indolente, de 0,5 à 2 cm de diamètre, entourée d'un halo érythémateux (fig. 26.3). Le plus souvent, elle prend la forme d'un simple furoncle ou d'une croûte grisâtre de petit diamètre. On la retrouve surtout dans les plis (aine, aisselles, pli fessier) et, chez l'enfant, au niveau du cuir chevelu. Elle peut être drainée par quelques adénopathies. On peut exceptionnellement rencontrer au cours de la FBM plusieurs escarres chez un même patient. L'examen permet parfois de retrouver la tique encore attachée. L'escarre évolue lentement vers une lésion séquellaire qui disparaît en quelques semaines. L'éruption survient dans 97 à 99 % des cas, 4 jours en moyenne après le début de la maladie (1 à 7 jours). Elle est d'abord maculeuse puis maculopapuleuse. Le nombre d'éléments varie considérablement de quelques unités à plus de 100. Ils sont de couleur rosée ou cuivrée (fig. 26.4), mais peuvent prendre un caractère purpurique, banal au niveau des membres inférieurs, mais témoignant d'une forme grave lorsqu'il est généralisé<sup>8</sup>. L'éruption débute en tout point du corps et se généralise en 1 à 3 jours. L'exanthème s'étend à la paume des mains et à la plante des pieds (fig. 26.5) mais épargne en général la face. En l'absence de traitement, il devient polymorphe ; les papules s'aplanissent, s'entourant d'une fine desquamation, et se pigmentent pour donner parfois un aspect en peau de léopard. L'atteinte muqueuse est moins fréquente : on peut observer une conjonctivite unilatérale dans le cas d'un contact oculaire avec des tiques infectées écrasées ; dans ce cas, on



Coll. D. Bessis

**Fig. 26.4** Exanthème maculo-papuleux rosé et diffus du tronc au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne

ne retrouve pas l'escarre. Les manifestations extracutanées ont une intensité variable qui conditionne le pronostic de la maladie. La toux, fréquente, s'accompagne d'une dyspnée qui peut devenir majeure. Dans la forme maligne, il existe une atteinte polyviscérale pouvant associer des troubles neurologiques (signes méningés, syndrome confusionnel, atteinte de la VIII<sup>e</sup> paire crânienne, parfois coma, crises convulsives), un collapsus cardiovasculaire, une hypoxémie, une hépatosplénomégalie, des hémorragies digestives, une thrombose veineuse ou artérielle, et/ou une insuffisance rénale.

Au niveau biologique, on peut trouver : une cytolyse hépatique, une thrombopénie, une leucopénie initiale, une augmentation des LDH. Il existe un syndrome inflammatoire. Le [tableau 26.2](#) présente un score pour l'aide au diagnostic de FBM en tenant compte des critères épidémiologiques, cliniques, biologiques, bactériologiques et sérologiques : un diagnostic de FBM est posé si le total des points correspondant aux critères présents chez le patient est supérieur à 25.

Le pronostic dépend du terrain du patient et du délai thérapeutique. Les formes malignes se rencontrent dans 5 à 6 % des cas<sup>8</sup>. Elles sont mortelles une fois sur deux. En 1997, à Béja, une province du Portugal, le taux de mortalité attei-



Coll. D. Bessis

**Fig. 26.5** Atteinte maculeuse caractéristique de la paume au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne



**Tableau 26.2** Score diagnostique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Un score supérieur ou égal à 25 est en faveur du diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne

| Critères                                                                        | Points |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>A Critères épidémiologiques</b>                                              |        |
| Le malade vit ou vient d'une zone d'endémie                                     | 2      |
| Le malade est vu entre mai et septembre                                         | 2      |
| Le malade a été en contact avec des tiques de chien                             | 2      |
| <b>B Critères cliniques</b>                                                     |        |
| Fièvre supérieure à 39 °C                                                       | 5      |
| Escarre                                                                         | 5      |
| Éruption maculopapuleuse ou purpurique                                          | 5      |
| Deux des critères précédents                                                    | 3      |
| Les trois critères précédents                                                   | 5      |
| <b>C Critères biologiques non spécifiques</b>                                   |        |
| Plaquettes inférieures à 150 G/l                                                | 1      |
| Transaminases (SGOT ou SGPT) supérieures à 50 UI/l                              | 1      |
| <b>D Critères bactériologiques</b>                                              |        |
| Isolement de <i>R. conorii</i> dans le sang                                     | 25     |
| Détection de <i>R. conorii</i> dans la peau en immunofluorescence               | 25     |
| <b>E Critères sérologiques</b>                                                  |        |
| Sérum unique et IgG > 1/128                                                     | 5      |
| Sérum unique et IgG > 1/128 et IgM > 1/64                                       | 10     |
| Variation de 4 dilutions des titres entre deux sérums à 2 semaines d'intervalle | 20     |

gnait 32,3 % des patients hospitalisés<sup>9</sup>. Les sujets de plus de 60 ans, éthyliques chroniques, diabétiques, souffrant d'un déficit en G6PD, atteints d'insuffisance cardiaque ou immunodéprimés peuvent développer la forme maligne de la maladie. Dans les formes moins sévères, l'évolution est rapidement favorable (2 à 3 jours) sous antibiothérapie efficace.

**Autres rickettsioses à tique autochtone** *R. sibirica* subsp. *mongolitimonae* est responsable d'une fièvre éruptive associée à une escarre, tableau semblable à la FBM mais survenant plutôt en mars-avril. L'éruption est cependant plus discrète que dans la FBM. La particularité de cette rickettsiose est que l'on retrouve fréquemment une lymphangite dans le territoire de l'escarre, ce qui a conduit au nom de *lymphangitis-associated rickettsiosis*<sup>10</sup>. Elle se présente également plus fréquemment avec de multiples escarres que dans la FBM<sup>10</sup>. La détection de *R. sibirica* subsp. *mongolitimonae* dans les tiques du genre *Hyalomma* en Mongolie, au Niger et plus récemment en Crète, laisse supposer qu'il s'agit du même vecteur en France.

*Rickettsia slovaca* est transmise par *Dermacentor marginatus* et est responsable d'un tableau associant : escarre d'inoculation en général au niveau du cuir chevelu entourée d'un halo rougeâtre et d'adénopathies en général cervicales<sup>11</sup>. D'autres rickettsies : *rpA4* et une rickettsie inconnue peuvent être responsables de ce même tableau connu sous le nom de TIBOLA (*tick-borne lymphadenopathy*). La

fièvre n'est pas fréquente ainsi que l'éruption ; il peut y avoir une alopecie séquellaire au site de la morsure de tique et une asthénie prolongée, des céphalées intenses. Les *Dermacentor* préfèrent piquer les animaux à poils longs, ce qui peut expliquer le site préférentiel de morsure de ces tiques dans le cuir chevelu. Cette rickettsiose est présente dans différents pays d'Europe et notamment en France.

L'infection à *R. helvetica* se présente comme un syndrome fébrile associé à des céphalées, des myalgies mais sans éruption. Huit cas sur des patients venant de France, d'Italie et de Thaïlande ont été rapportés avec un diagnostic sérologique d'infection à *R. helvetica*<sup>12</sup>. *R. helvetica* est également responsable de fièvre éruptive en Suède<sup>13</sup>.

**Rickettsioses à tiques importées** Les voyages internationaux sont maintenant communs que ce soit à but professionnel, touristique ou humanitaire. Les rickettsioses chez les voyageurs sont d'une importance croissante du fait d'une exposition plus fréquente aux arthropodes. Il faut savoir reconnaître une rickettsiose chez les voyageurs : les patients présentent en général de la fièvre, des céphalées, des myalgies et une éruption. L'escarre, bien que caractéristique d'une rickettsiose, n'est pas tout le temps présente. Au niveau biologique, une thrombopénie, une lymphopénie, et des enzymes hépatiques élevées sont habituellement observées. La liste de ces rickettsioses et leur distribution géographique est donnée dans le [tableau 26.1](#).

*Rickettsia africae* est responsable de la fièvre à tique africaine. C'est l'une des rickettsioses les moins fréquemment décrites mais probablement l'une des plus fréquentes dans le monde<sup>2</sup>. Les vecteurs sont des *Amblyomma*. Ces tiques du bétail tolèrent, en fait, une grande variété d'hôtes mammifères, sauvages ou domestiques, qu'elles attaquent véritablement, et sont responsables de la très grande majorité des piqûres de tiques en Afrique subsaharienne. Les études de séroprévalence en Afrique témoignent d'une forte présence de la maladie partout où les tiques se trouvent. Du fait de son caractère bénin, elle est probablement sous-estimée. Une récente revue des cas importés de rickettsiose chez les voyageurs revenant d'Afrique avaient retrouvé 171 cas de fièvre à tique africaine sur 388 cas de rickettsioses du groupe boutonneux<sup>14</sup>. L'émergence de cette rickettsiose est principalement due à l'augmentation du tourisme international en Afrique du Sud (environ 80 % des cas) après l'abolition de l'apartheid. *R. africae* est également présente dans les Antilles. La maladie associe une ou plusieurs escarres témoignant de la piqûre de nombreuses *Amblyomma*. L'éruption n'est présente que dans 26 % des cas et peut prendre un aspect vésiculeux. Les signes généraux sont présents (céphalées, fièvre, myalgies). Des caractères distincts des autres rickettsioses sont des adénopathies fréquentes dans les régions de drainage des escarres et, chez une petite proportion des patients, une stomatite aphtheuse.

*Rickettsia rickettsii* est responsable de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses. Cette maladie est retrouvée en Amérique du Nord, en Amérique centrale et en Amérique du Sud (en particulier, au Brésil). Dans l'ouest des États-Unis, le vecteur est la tique *Dermacentor andersoni*, tandis



**Tableau 26.3** Particularités cliniques des rickettsioses transmises par les tiques

|                                             | Fièvre   | Escarre         | Éruption cutanée | Particularité du rash | Présence d'adénopathies | Formes fatales | Référence |
|---------------------------------------------|----------|-----------------|------------------|-----------------------|-------------------------|----------------|-----------|
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>conorii</i>     | 100 %    | 72 %            | 97 %             | 10 % purpurique       | Rare                    | Oui            | [3,9]     |
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>caspea</i>      | 100 %    | 23-28 %         | 100 %            |                       | Oui                     | Non            | [51]      |
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>israelensis</i> | 100 %    | 0               | 100 %            |                       | Non                     | Oui            | [52]      |
| <i>R. conorii</i> subsp. <i>indica</i>      | 100 %    | 0               | 100 %            |                       |                         | Non            | [53]      |
| <i>R. rickettsii</i>                        | 88-100 % | Très rare       | 90 %             | 45 % purpurique       | Non                     | Oui            | [19]      |
| <i>R. australis</i>                         | Oui      | 65 %            | 100 %            | Vésiculeux            | Oui                     | Oui            | [23]      |
| <i>R. honei</i>                             | 90 %     | 28 %            | 85 %             | 8 % purpurique        | Oui                     | Non            | [24]      |
| <i>R. sibirica</i> subsp. <i>sibirica</i>   | Oui      | 77 %            | 100 %            |                       | Oui                     | Non            |           |
| <i>R. africae</i>                           | 59-100 % | 100 % multiples | 15-46 %          | Vésiculaire           | Oui                     | Non            | [14]      |
| <i>R. japonica</i>                          | 100 %    | 71-90 %         | 100 %            |                       | Non                     | Oui            | [54]      |
| <i>R. sibirica mongolotimonae</i>           | 100 %    | 89 % Multiples  | 78 %             |                       | Oui<br>Lymphangite      | Non            | [10]      |
| <i>R. slovaca</i>                           | 12 %     | 100 %           | 6 %              |                       | 100 %                   | Non            | [11]      |
| <i>R. helvetica</i>                         | Oui      | Non             | Non              |                       | Non                     | Non            | [12]      |
| <i>R. heilongjiangensis</i>                 | 100 %    | 90 %            | 90 %             |                       | Oui                     | Non            | [21]      |
| <i>R. aeschlimannii</i>                     | Oui      | Oui             | Oui              |                       | Non                     | Non            | [25]      |
| <i>R. parkeri</i>                           | Oui      | Oui             | Oui              |                       | Non                     | Non            | [28]      |

que *Dermacentor variabilis*, la tique du chien, est le vecteur principal dans l'Est. Récemment, *R. rickettsii* a été isolé à partir de *R. sanguineus*<sup>15</sup>. Aux États-Unis, 500 cas sont déclarés chaque année surtout chez les enfants de moins de 16 ans<sup>16</sup>. La piqûre de la tique n'évolue pas vers l'escarre et ne laisse donc pas de traces. Seulement 60 % des patients se rappellent avoir été piqués par une tique<sup>17</sup>. Dans les 3 à 12 jours survient un tableau infectieux sévère (fièvre, myalgies, céphalée) pouvant compromettre le pronostic vital avec une mortalité qui s'élève à plus de 20 % en l'absence de traitement médicamenteux<sup>18</sup>. D'autres signes et symptômes sont dominants avant l'apparition de l'éruption comme des troubles digestifs, le tableau clinique pouvant mimer une gastro-entérite aiguë ou un abdomen chirurgical. L'éruption survient chez une petite proportion des patients le premier jour, habituellement 3 à 5 jours après le début de la fièvre et est présente dans 85 à 90 % des cas<sup>19</sup>. Elle est voisine de celle de la FBM, avec cependant une évolution plus fréquente vers le caractère pétéchial (45 %). L'intensité de l'éruption est variable d'un malade à l'autre. Les lésions débutent typiquement aux parties distales (poignets, chevilles) et s'étendent de façon centrifuge à l'ensemble du corps avec une atteinte palmo-plantaire dans 36 à 82 % des cas. L'éruption peut évoluer vers la nécrose cutanée focalisée de certains de ces éléments, à l'origine d'une cicatrice. Dans 4 % des cas, les nécroses cutanées sont extensives. Elles évoluent alors vers la gangrène semblable à celle que l'on rencontre dans le purpura fulminans. Ces gangrènes seraient secondaires, non pas à un trouble de la coagulation, mais à une vascularite directement induite par la rickettsie à l'origine d'une occlusion des petites artères et des veines. Ces complications gravissimes sont plus fréquentes en cas de déficit en G6PD. Les autres compli-

cations sont cérébrales (méningite, méningo-encéphalite, surdité transitoire, signes neurologiques focaux), rénale (insuffisance rénale aiguë), pulmonaire (pneumopathie interstitielle, œdème pulmonaire, pleurésie), myocardite. Les autres facteurs de risques de complications et de décès sont l'âge inférieur à 9 ans, le retard à la mise en route d'une antibiothérapie efficace<sup>17,18,20</sup>, l'existence d'une atteinte rénale ou pulmonaire. La gravité du tableau clinique et la sévérité des complications doivent faire débiter un traitement au moindre doute chez toute personne revenant de zone d'endémie et présentant un tableau clinique compatible. Trois nouvelles sous-espèces de *R. conorii* ont été récemment reclassifiées<sup>5</sup> : *R. conorii* subsp. *caspia*, *R. conorii* subsp. *israelensis* et *R. conorii* subsp. *indica*. Les caractéristiques cliniques de ces trois sous-espèces sont décrites dans le [tableau 26.3](#).

D'autres rickettsioses à tiques existent à travers le monde<sup>2</sup>, dont le tableau clinique est comparable à celui de la FBM. *R. sibirica* comprend deux souches, *mongolotimonae* décrite plus haut et *sibirica stricto sensu* qui est responsable du typhus à tique d'Asie du Nord. On la retrouve dans les pays de l'ex-URSS, au Pakistan et dans le Nord de la Chine. Une ulcération nécrotique apparaît au site d'inoculation, souvent accompagnée d'une lymphadénopathie locorégionale. L'éruption peut être purpurique. Une autre rickettsiose causée par *R. heilongjiangensis* a récemment été décrite en Russie extrême-orientale<sup>21</sup>. La présentation clinique est celle d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Rickettsia japonica* est responsable de la fièvre boutonneuse japonaise décrite au Japon. La maladie associe une fièvre élevée, une escarre d'inoculation et une éruption maculopapuleuse. Des cas sévères et entraînant le décès du patient ont été décrits<sup>22</sup>. *Rickettsia australis* est responsable de la

fièvre à tiques de Queensland<sup>23</sup>. Une escarre d'inoculation est fréquemment retrouvée, accompagnée d'une lymphadénopathie locorégionale. Le rash est maculopapuleux ou vésiculeux. *Rickettsia honei* est responsable de la fièvre boutonnière des îles Flinders décrite par Stewart<sup>24</sup>. Les signes sont comparables à la fièvre à tiques de Queensland mais l'escarre est moins souvent retrouvée. La pathogénicité de *R. aeschlimannii* a été documentée chez un patient revenant du Maroc présentant une fièvre éruptive<sup>25</sup> et chez un patient en Afrique du Sud présentant une escarre<sup>26</sup>. *R. aeschlimannii* a également été détectée dans des tiques du genre *Hyalomma* en Corse, laissant supposer sa présence en France<sup>27</sup>. *R. parkeri* isolée de tique il y a 60 ans aux États-Unis n'a été isolée chez l'homme qu'en 2004. Un seul cas a été décrit à ce jour aux États-Unis<sup>28</sup>. Cependant, ce pathogène a pu être confondu aux États-Unis avec *R. rickettsii* longtemps considéré comme la seule rickettsiose responsable d'une fièvre boutonnière aux États-Unis<sup>29</sup>. Un cas humain d'infection à *R. massiliae* a récemment été décrit. Ces trois dernières rickettsioses sont à l'origine d'un tableau associant fièvre, escarre, éruption indiscernable de la FBM. *R. marmionii* a été isolé chez six patients en Australie qui présentaient une éruption fébrile. Une escarre n'était observée que chez un des patients. Des infections secondaires à ces rickettsies ont pu dans le passé être confondues avec la FBM sous-estimant leur importance réelle. Par exemple, en Espagne, zone endémique pour la FBM, *R. conorii* n'a été retrouvé que chez une tique sur 3 059 alors que 35 tiques étaient positives pour *R. aeschlimannii*<sup>30</sup>.

#### Rickettsioses transmises par d'autres vecteurs que les tiques

**Typhus épidémique ou historique** La primo-infection (forme historique) et sa résurgence, la maladie de Brill-Zinsser, sont dues à *Rickettsia prowazekii*. L'homme a longtemps été considéré comme étant l'unique réservoir. La transmission interhumaine passe par le pou du corps (fig. 26.6), *Pediculus humanus* subsp. *humanus*, par l'intermédiaire de sa piqure ou, de façon aéroportée, par l'air contaminé par les déjections de l'insecte. Un contact étroit ou des échanges de vêtements est nécessaire à la contamination interhumaine, favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène, les saisons froides et la vie en promiscuité. Cette maladie a été responsable d'épidémies de plusieurs centaines de milliers de personnes pendant la Seconde Guerre mondiale. Depuis les dix dernières années, les épidémies rapportées sont confinées dans les régions montagneuses d'Afrique et d'Amérique du Sud et ont surtout affecté les populations appauvries et déplacées<sup>31</sup>. Les infections à *R. prowazekii* sont rarement décrites aux États-Unis où les écureuils volants pourraient agir comme réservoir<sup>32</sup>. Après une période d'incubation de 1 à 2 semaines débute brutalement un tableau fébrile intense associant diversement une photophobie, une conjonctivite, des signes neurologiques et des céphalées ; les signes digestifs sont rarement rapportés. La piqure du pou n'évolue pas vers une escarre. L'éruption, qui peut être précédée d'un érythème fugace, apparaît dans 95 % des cas entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour. Il s'agit de macules de 2 à 6 mm qui siègent initialement sur le tronc et

s'étendent de façon centrifuge aux extrémités pour devenir confluentes. La face, les paumes des mains et les plantes des pieds sont habituellement préservées, sauf dans les formes sévères où l'éruption gagne l'ensemble du corps et prend un caractère purpurique ou nécrotique. L'éruption vire ensuite vers le brun puis disparaît en desquamant parfois. Les formes frustes ne sont pas distinguables du typhus murin. L'éruption n'est observée que dans 20 % des cas sur peau noire et doit être recherchée dans les creux axillaires. La présence de signes de pneumopathie est usuelle et la toux est souvent au premier plan. Les troubles de la conscience (tuphos) et les céphalées sont un élément d'orientation majeur ainsi que les myalgies des racines. Des complications thrombo-emboliques (thrombose cérébrale, gangrènes distales) sont souvent rapportées. Le taux de mortalité de la maladie non traitée varie de 10 à 60 %. La maladie de Brill-Zinsser est due à une résurgence d'une infection à *R. prowazekii*, souvent dans des conditions d'immunodépression et/ou de stress et se présente sous une forme atténuée de typhus épidémique.

**Typhus murin** C'est une maladie habituellement bénigne due à *R. typhi* transmise à l'homme par la piqure de la puce du rat ou du chat ou par contamination directe par leurs déjections<sup>33</sup>. *R. typhi* partage des antigènes communs avec *R. prowazekii*, à l'origine d'analogies entre les présentations cliniques des deux maladies. C'est une zoonose mondiale endémique en Amérique, en Asie, en Afrique, en Europe du Sud (Espagne, Portugal, Grèce) dans les zones côtières et les ports pendant les saisons chaudes. La piqure de la puce est prurigineuse. Elle est rapportée chez moins de la moitié des patients<sup>33</sup>. L'incubation dure en moyenne 12 jours (extrêmes : 6-14 jours). Elle est suivie d'une fièvre aiguë (96 %) associée à des céphalées (45-88 %), des frissons (44-87 %) et des nausées (33 %-66 %). Dans 45 à 70 % des cas, une éruption maculopapuleuse érythémateuse survient au sixième jour (0-18 jours), touchant le tronc (90 %), les jambes (45 %), les bras (40 %) et, plus rarement, les paumes des mains et les plantes des pieds (5 %) ou la face (8 %). L'extension peut être tout aussi bien centripète que centrifuge. L'éruption est parfois fugace, durant



Fig. 26.6 Poux rouges infectés par *Rickettsia prowazekii*

en moyenne 4 à 8 jours. Chez 10 % des patients, elle prend un caractère pétéchiâle. Le typhus murin est habituellement de pronostic favorable avec un taux de mortalité inférieur à 5 %. Cependant, des tableaux sévères nécessitant la réanimation sont rapportés chez 10 % des patients et sont corrélés à un âge avancé, un délai prolongé de prise en charge thérapeutique, une atteinte d'organe ou un déficit en G6PD.

**Rickettsialpox** *Rickettsia akari* dont les rongeurs constituent le réservoir est responsable de la fièvre vésiculeuse (rickettsialpox). La transmission à l'homme se fait par la piqûre de *Liponyssoides sanguineus*, une mite sanguicole microscopique. *R. akari* a été retrouvé en Amérique, en Europe, en Afrique du Sud, en Corée. La piqûre de l'insecte est indolore ; elle est visible au bout de 24 à 48 heures sous la forme d'une papule érythémateuse, le plus souvent indolore, parfois prurigineuse. La papule évolue vers une vésicule à liquide clair ou trouble puis vers une escarre noirâtre, le plus souvent méconnue du malade. Elle peut être confondue avec un charbon. Cette escarre de 0,5 à 3 cm de diamètre est retrouvée dans 95 % des cas. Il peut y avoir parfois plusieurs escarres. Il existe le plus souvent une adénopathie satellite peu douloureuse. Les signes généraux apparaissent en moyenne 9 à 15 jours après la piqûre, sous la forme d'un syndrome fébrile et sévère dans 10 % des cas associé à des céphalées. Les myalgies sont notées ainsi que des frissons et des sueurs chez la moitié des malades. Des signes digestifs sont rarement signalés. L'éruption survient 2 à 3 jours après le début des symptômes généraux. Il s'agit de papules érythémateuses fermes, non prurigineuses, de 2 à 10 mm de diamètre, centrées par une vésicule ou par une pustule ; certaines lésions restent cependant papuleuses. L'intensité de l'éruption est très variable, allant de quelques rares éléments à une centaine. Les paumes des mains, les plantes des pieds et les muqueuses sont rarement concernées. La papulovésicule évolue vers la croûte, laissant, dans certains cas, une cicatrice. Les lésions peuvent être confondues avec celles de la variole ou de la varicelle, ce qui lui a valu le nom de rickettsialpox (comme chickenpox pour la varicelle et smallpox pour la variole). Ces dernières années, on note une recrudescence du nombre de cas à New York, cela étant principalement dû à une meilleure détection après le renouveau d'intérêt envers ces agents du fait du bioterrorisme<sup>34</sup>. L'évolution, même sans traitement, est favorable en 1 à 2 semaines environ. L'éruption diffère de celle de la varicelle par la rareté du prurit et de l'atteinte muqueuse, la présence d'une escarre et l'aspect différent de la vésicule qui est de plus petite taille et qui siège sur une papule et non sur une base érythémateuse plane. Le patient peut présenter une leucopénie transitoire ainsi qu'une thrombopénie.

**Fièvre boutonnière transmise par les puces** *Rickettsia felis* est transmise par des puces du chat, *Ctenocephalides felis*, ce qui suggère une distribution cosmopolite. *R. felis* a été associé aux opossums et leurs puces au Texas et en Californie<sup>35</sup>. La présence de *R. felis* a été documentée chez des patients présentant des symptômes évoquant la dengue au Yucatán<sup>36</sup> et chez cinq patients avec une fièvre éruptive en France, en Allemagne, au Brésil et en Thaïlande<sup>37-40</sup>. La maladie apparaît relativement commune aux Canaries et

dans le Maghreb. Cette infection peut être confondue avec le typhus murin dont elle partage le vecteur et le réservoir.

**Typhus des broussailles (scrubtyphus)** L'agent pathogène est *Orientia tsutsugamushi* transmis à l'homme par la piqûre de la larve de thrombididé connu sous le nom d'aoûtat. L'homme s'infecte accidentellement en traversant des broussailles dans les régions préforestières sur lesquelles logent les larves. Beaucoup de cas ont été acquis lors de constructions de route, d'opérations de déforestation, ou d'opérations militaires. Cependant, il existe aussi des cas de contamination aux abords des plages de sable. La zone d'endémie forme un triangle reliant le Pakistan, le Japon et l'Australie, principalement l'Asie rurale et les îles du Pacifique ouest. Le typhus des broussailles est une maladie réémergente au Japon. La maladie touche essentiellement les autochtones vivant en milieu rural et les étrangers aux conditions de vie aventurières. La piqûre de la larve se présente sous la forme d'une petite papule indolore qui se développe pendant les 6 à 12 jours d'incubation correspondant à la multiplication locale de la rickettsie. Cette papule s'étend progressivement, passe parfois par le stade bulleux, se nécrose en son centre pour former une escarre. Il n'y a pas d'œdème périlésionnel. Elle se retrouve chez 45 à 85 % des patients<sup>41</sup> alors qu'elle est absente en cas de réinfection<sup>42</sup>. Elle peut se trouver dans n'importe quelle région du corps, mais on la retrouve souvent dans des zones difficiles à examiner comme les régions génitales et les creux axillaires. L'adénopathie satellite douloureuse est rapportée dans 60 % des cas<sup>43</sup> et une polyadénopathie est commune. Des prodromes à type de céphalées, d'anorexie et de douleurs oculaires sont présents chez un tiers des patients. Ces prodromes sont d'intensité variable selon la susceptibilité des patients et la virulence des souches de rickettsies ; ils s'enrichissent brutalement, dans les jours qui suivent, d'un syndrome fébrile. Une éruption maculopapuleuse fugace qui prédomine sur le tronc peut apparaître à la fin de la première semaine mais est souvent difficile à observer. Une conjonctivite est fréquente, ainsi qu'une atteinte de la VIII<sup>e</sup> paire de nerfs crâniens à type d'acouphène ou d'hypoacousie. La toux accompagnée par des infiltrats sur la radiographie du thorax est commune dans le typhus des broussailles. Les patients peuvent présenter une détresse respiratoire qui peut mimer un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). La mortalité élevée, de 30 à 50 % avant l'ère des antibiotiques, est expliquée par les manifestations neurologiques, pulmonaires et cardiologiques à type d'encéphalite et de détresse cardiorespiratoire. La mortalité actuelle est de 15 % dans un pays d'endémie comme la Thaïlande<sup>43</sup>.



## Diagnostic

Le diagnostic de rickettsiose éruptive est avant tout pré-somptif, fondé sur les éléments cliniques (fièvre élevée, céphalées violentes, éruption, et/ou escarre) et le contexte épidémiologique (piqûre d'arthropode, particulièrement de tique, fièvre au retour de voyage). Les données du laboratoire permettent de confirmer le diagnostic.



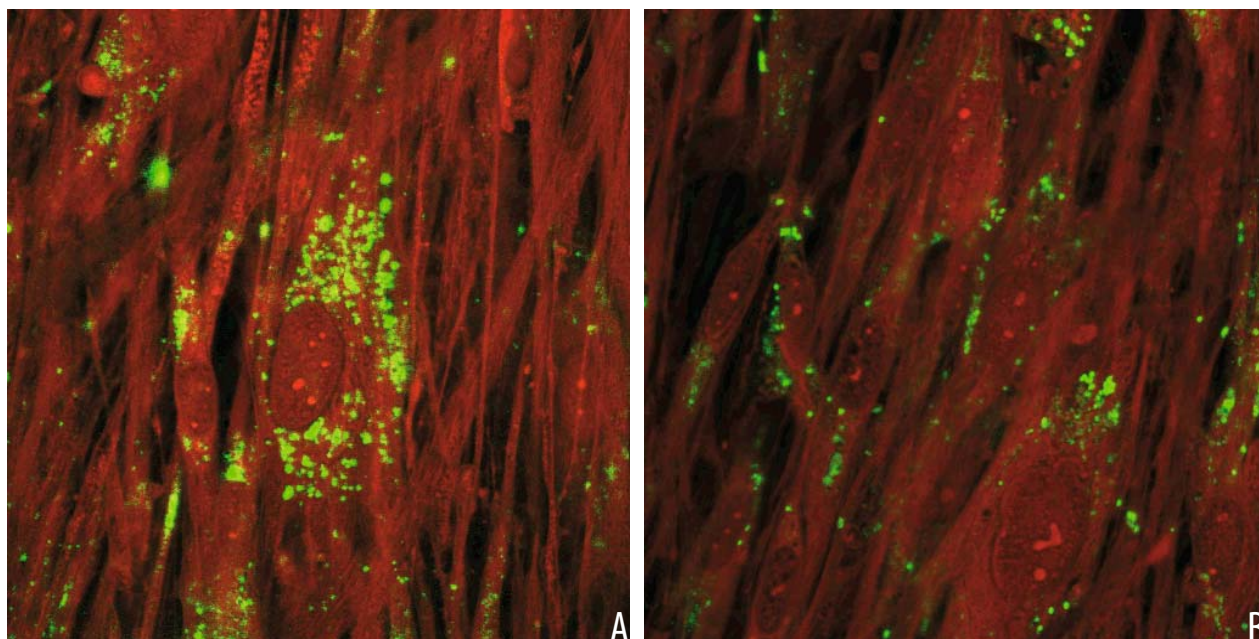


**Fig. 26.7** Détection de *Rickettsia africae* par immunofluorescence indirecte

### Sérologie

La confirmation diagnostique est obtenue par une séro-conversion observée sur deux prélèvements sérologiques à 10 jours d'intervalle ou par un seul prélèvement avec présence d'IgM à un titre élevé (tableau 26.2). Actuellement, le test sérologique de référence est l'immunofluorescence (IF) indirecte. Ce test, dont la sensibilité augmente avec le délai séparant le début des symptômes, ne permet pas de différencier les espèces de rickettsies à l'intérieur de chaque groupe. Le fait de tester plusieurs antigènes sur la même plaque peut aider à déterminer l'espèce parmi les différents agents présentant une réaction croisée. Le Western-Blot peut être plus spécifique dans les sérums précoces. L'adsorption croisée peut aider à résoudre ces problèmes mais est techniquement contraignante et coûteuse.

### Diagnostic spécifique direct

Le diagnostic spécifique direct repose sur la mise en évidence des rickettsies par différentes méthodes.

#### Prélèvements utiles et conditionnement de prélèvement

Les prélèvements doivent être obtenus avant la mise en route du traitement et comprennent :

- le sang prélevé sur des tubes EDTA pour le diagnostic moléculaire et/ou contenant du citrate pour la culture. Le sang hépariné peut aussi être utilisé pour la détection immunocytologique des cellules endothéliales circulantes contenant des rickettsies ;
- les biopsies cutanées de papule et surtout d'escarre pour la culture, la PCR, l'anatomopathologie et l'immunohistochimie. Le prélèvement le plus rentable est la biopsie d'escarre, puisque l'escarre est le site de multiplication des rickettsies ;
- les arthropodes vivants, congelés ou conservés dans l'alcool.

Si les prélèvements ne peuvent être techniques tout de suite, ils peuvent être conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$  pour la culture et à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour la biologie moléculaire. Pour l'anatomopathologie et l'immunohistochimie, les prélèvements peuvent être conservés dans le formol à 10 % ou dans l'alcool à  $100^{\circ}\text{C}$ .

**Isolement** Il se fait actuellement sur culture cellulaire dans des laboratoires spécialisés (Unité des rickettsies, faculté de Médecine, Marseille) à partir de biopsie de peau ou de sang. Les rickettsies sont ensuite détectées à l'examen direct par coloration de Giemsa puis par IF indirecte (fig. 26.7). On peut également utiliser les techniques de biologie moléculaire pour déterminer l'espèce. La culture de ces organismes est extrêmement difficile et est réservée à des laboratoires spécialisés.

**Détection immunologique** L'utilisation d'anticorps spécifiques peut permettre de détecter les rickettsies dans le sang ou les biopsies cutanées. L'IF directe sur des biopsies de peau (papule ou, mieux, escarre) a été utilisée pour le diagnostic de la FBM<sup>44</sup> ou de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses.

**Détection par amplification génique** Ces dernières années, les techniques de biologie moléculaire ont bouleversé les méthodes d'identification des rickettsies. L'amplification génomique par PCR, suivie d'un séquençage, permet d'identifier les différents isolats du groupe boutonneux. Elle est particulièrement utile sur biopsie cutanée. La technique privilégiée actuellement est l'analyse de la séquence des gènes codant pour le citrate synthétase et pour la protéine de surface rOmpA.

### Traitement

Le traitement doit être institué le plus précocement possible avant les résultats sérologiques, car le tableau peut



être sévère et le retard de prise en charge thérapeutique est un facteur identifié de pronostic défavorable. La sensibilité aux antibiotiques des rickettsies ne peut pas être testée par des méthodes conventionnelles. Trois types de modèles expérimentaux ont été utilisés : les modèles animaux, le modèle d'œuf embryonné et les modèles de culture cellulaire. Ces modèles ont permis d'évaluer la sensibilité aux antibiotiques des rickettsies par des techniques de biologie moléculaire <sup>45</sup>.

### Groupe des fièvres boutonneuses

Les recommandations thérapeutiques actuelles <sup>46</sup> sont fondées sur la doxycycline (200 mg/j) qui représente le traitement de choix. La durée du traitement est de 7 jours ou de 2 jours après apyrexie. Cependant, un traitement par doxycycline à la dose de 200 mg en une prise unique s'est avéré aussi efficace qu'un traitement classique de 10 jours <sup>47</sup>. Les fluoroquinolones (par exemple ciprofloxacine, 750 mg 2 fois par jour pendant 5 jours) ont été utilisées avec succès notamment dans des formes sévères de FBM avec atteinte cérébrale. Chez la femme enceinte, la josamycine à la dose de 50 mg/kg/j (3 g/j chez l'adulte) pendant 10 jours est le traitement de référence. Chez l'enfant, le traitement minute par 3 mg/kg de doxycycline en une dose est le traite-

ment recommandé. D'autres macrolides (clarithromycine, azithromycine) ont été testés chez l'enfant avec succès <sup>48</sup>.

### Groupe typhus

Le traitement de choix du typhus épidémique est la doxycycline à la dose de 200 mg en une prise unique. Le traitement du typhus murin repose sur la doxycycline (200 mg/j) en prise unique ou le chloramphénicol (50 à 75 mg/kg/j en 4 prises) en pays d'endémie, en particulier du fait du risque de confusion avec la fièvre typhoïde.

### Typhus des broussailles

La doxycycline (200 mg/j) entraîne l'apyrexie en 24 heures. La durée de traitement est de 7 jours. Des traitements courts de 3 jours ou en une prise renouvelée au 7<sup>e</sup> jour ont été essayés avec succès sans récurrence. Ce schéma est préférable également pour les enfants. En cas de contre-indication, le chloramphénicol (50 mg/kg/j) ou le thiamphénicol peuvent être utilisés. Il existe des souches résistantes à ces antibiotiques en Thaïlande <sup>49</sup>. Des traitements alternatifs incluant de la rifampicine (600-900 mg/j) et de l'azithromycine (500 mg/j puis 250 mg/j) peuvent aussi être utilisés chez la femme enceinte. La roxithromycine a été utilisée avec succès chez les enfants <sup>50</sup>.



- 1 Tamura A, Ohashi N, Urakami H, Miyamura S. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen nov, as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *Int J Syst Bact* 1995; **45**: 589-591.
- 2 Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; **10**:694-719.
- 3 Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A et al. Mediterranean spotted fever : clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986; **35**:845-850.
- 4 Dumler JS, Barbet AF, Bekker CPJ et al. Reorganisation of genera in the families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales* : unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and « HGE agent » as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; **51**:2145-2165.
- 5 Zhu Y, Fournier PE, Ereemeeva M, Raoult D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiology* 2005; **5**:11.
- 6 Raoult D, Olson JG. Emerging Rickettsioses. In : Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, eds. *Emerging Infections 3*. Washington DC : ASM Press ; 1999. p. 17-35.
- 7 Font-Creus B, Espejo-Arenas E, Munoz-Espin T et al. Mediterranean boutonneuse fever. Study of 246 cases. *Med Clin (Barc)* 1991; **96**: 121-125.
- 8 Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseille 1983-1984. *J Infect* 1986; **12**:111-116.
- 9 De Sousa R, Nobrega SD, Bacellar F, Torgal J. Mediterranean spotted fever in Portugal - Risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci* 2003; **990**:285-294.
- 10 Fournier PE, Gourié F, Brouqui P et al. Lymphagitis associated rickettsial diseases (LARD), a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*. Seven new cases of and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005; **40**:1435-1444.
- 11 Raoult D, Lakos A, Fenollar F et al. Spotless rickettsioses caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis* 2002; **34**:1331-1336.
- 12 Fournier PE, Allombert C, Supputamongkol Y et al. Aneuruptive fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand. *J Clin Microbiol* 2004; **42**:816-818.
- 13 Nilsson K, Lukinius A, Pahlson C et al. Evidence of *Rickettsia* spp. infection in Sweden : a clinical, ultrastructural and serological study. *APMIS* 2005; **113**:126-134.
- 14 Jensenius M, Fournier PE, Kelly P et al. African tick bite fever. *Lancet Infect Dis* 2003; **3**: 557-564.
- 15 Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL et al. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005; **353**:587-594.
- 16 Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in international travellers. *Int J Infect Dis* 2004; **8**:139-146.
- 17 Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever : a clinician's dilemma. *Arch Intern Med* 2003; **163**:769-774.
- 18 Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995; **20**:1118-1121.
- 19 Thorner AR, Walker DH, Petri WA, Jr. Rocky mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1998; **27**:1353-1359.
- 20 Holman RC, Paddock CD, Curns AT et al. Analysis of risk factors for fatal rocky mountain spotted fever : evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001; **184**: 1437-1444.
- 21 Mediannikov OY, Sidelnikov Y, Ivanov L et al. Acute tick-borne Rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian far East. *Emerg Infect Dis* 2004; **10**:810-817.
- 22 Kodama K, Senba T, Yamauchi H et al. Ful-

- minant Japanese spotted fever definitively diagnosed by the polymerase chain reaction method. *J Infect Chemother* 2002 ; **8**:266-268.
- 23** Sexton DJ, Dwyer BW, Kemp R, Graves S. Spotted fever group rickettsial infections in Australia. *Rev Infect Dis* 1991 ; **13**:876-886.
- 24** Stewart RS. Flinders Island spotted fever : a newly recognised endemic focus of tick typhus in Bass Strait. Part 1. Clinical and epidemiological features. *Med J Australia* 1991 ; **154**:94-99.
- 25** Raoult D, Fournier PE, Abboud P, Caron F. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. *Emerg Infect Dis* 2002 ; **8**:748-749.
- 26** Pretorius AM, Birtles RJ. *Rickettsia aeschlimannii* : A new pathogenetic spotted fever group Rickettsia, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2002 ; **8**:874.
- 27** Matsumoto K, Parola P, Brouqui P, Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma* ticks from Corsica. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 ; **23**: 732-734.
- 28** Paddock CD, Sumner JW, Comer JA *et al.* *Rickettsia parkeri* : a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2004 ; **38**:805-811.
- 29** Raoult D, Paddock CD. *Rickettsia parkeri* infection and other spotted fevers in the United States. *N Engl J Med* 2005 ; **353**:626-627.
- 30** Fernandez-Soto P, Encinas-Grandes A, Perez-Sanchez R. *Rickettsia aeschlimannii* in Spain : molecular evidence in *Hyalomma marginatum* and five other tick species that feed on humans. *Emerg Infect Dis* 2003 ; **9**:889-890.
- 31** Raoult D, Roux V, Ndiokubwaho JB, Bise G, Baudon D, Martet G *et al.* Jail fever (epidemic typhus) outbreak in Burundi. *Emerg Infect Dis* 1997 ; **3**:357-360.
- 32** Reynolds MG, Krebs JS, Comer JA *et al.* Flying squirrel-associated typhus, United States. *Emerg Infect Dis* 2003 ; **9**:1341-1343.
- 33** Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in South Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991 ; **266**:1365-1370.
- 34** Paddock CD, Zaki SR, Koss T *et al.* Rickettsialpox in New York City : a persistent urban zoonosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ; **990**:36-44.
- 35** Boostrom A, Beier MS, Macaluso JA *et al.* Geographic association of *Rickettsia felis*-infected opossums with human murine typhus, Texas. *Emerg Infect Dis* 2002 ; **8**:549-554.
- 36** Zavala-Velasquez JE, Ruiz-Soja JLA, Jimenez B *et al.* *Rickettsia felis* : the etiologic agent of a case of rickettsiosis in the Yucatan. *Am J Trop Med Hyg Annual Conference* 1998. San Juan, USA.
- 37** Bouyer DH, Stenos J, Crocquet-Valdes P *et al.* *Rickettsia felis* : molecular characterization of a new member of the spotted fever group. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001 ; **51**:339-347.
- 38** Raoult D, La Scola B, Enea M *et al.* A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. *Emerg Infect Dis* 2001 ; **7**:73-81.
- 39** Richter J, Fournier PE, Petridou J *et al.* *Rickettsia felis* infection acquired in Europe and documented by polymerase chain reaction. *Emerg Infect Dis* 2002 ; **8**:207-208.
- 40** Parola P, Miller RS, McDaniel P *et al.* Emerging Rickettsioses of the Thai-Myanmar Border. *Emerg Infect Dis* 2003 ; **9**:592-595.
- 41** Berman SJ, Kundin WD. Scrub typhus in South Vietnam. A study of 87 cases. *Ann Intern Med* 1973 ; **79**:26-30.
- 42** Burnett JW. Rickettsioses : a review for the dermatologist. *J Amer Acad Dermatol* 1980 ; **2**: 359-373.
- 43** Watt G, Strickman D. Life-threatening scrub typhus in a traveler returning from Thailand. *Clin Infect Dis* 1994 ; **18**:624-626.
- 44** Raoult D, De Micco C, Gallais H. Laboratory diagnosis of mediterranean spotted fever by immunofluorescent demonstration of *Rickettsia conorii* in cutaneous lesions. *J Infect Dis* 1985 ; **150**:145-148.
- 45** Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998 ; **42**:1537-1541.
- 46** Brouqui P, Rousseau MC, Drancourt M, Raoult D. Traitement des rickettsioses éruptives. *Bull Soc Pathol Exot Filial* 1993 ; **86**:336-341.
- 47** Bella-Cueto F, Font-Creus B, Segura-Porta F *et al.* Comparative, randomized trial of one-day doxycycline versus 10-day tetracycline therapy for Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1987 ; **155**:1056-1058.
- 48** Cascio A, Colomba C, Di Rosa D *et al.* Efficacy and safety of clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted fever in children : a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2001 ; **33**:409-411.
- 49** Parola P, Watt G, Brouqui P. *Orientia tsutsugamushi* (Scrub Typhus). In : Yu VL, Weber R, Raoult D, editors. Antimicrobial Therapy and Vaccine. 2<sup>nd</sup> ed. New York : Apple Trees Production, LLC ; 2002. p. 883-887.
- 50** Lee KY, Lee HS, Hong JH *et al.* Roxithromycin treatment of scrub typhus (tsutsugamushi disease) in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; **22**:130-133.



# 27

## Tuberculose cutanée

Catherine Morant, Philippe Modiano

**Bactériologie et histoire naturelle de la maladie** 27-1

**Épidémiologie** 27-2

**Clinique** 27-2

*Tuberculoses cutanées exogènes* 27-2

*Contamination endogène* 27-3

*Tuberculides et réactions immunoallergiques* 27-4

**Diagnostic** 27-5

*Prélèvements* 27-5

*Anatomopathologie* 27-5

*Bactériologie* 27-5

*Intérêt de l'intradermoréaction* 27-6

*Recherche d'autres foyers tuberculeux* 27-6

**Effets secondaires du BCG** 27-6

*Complications non spécifiques* 27-6

*Complications spécifiques* 27-6

**Traitement** 27-7

**Conclusion** 27-7

**Références** 27-8

**L**a tuberculose est la deuxième maladie infectieuse au monde après le SIDA, de par le nombre de nouveaux cas. Son incidence augmente dans le monde et en France depuis 15 ans.

La tuberculose cutanée est une forme rare de tuberculose extrapulmonaire, de diagnostic parfois difficile. On classe les tuberculoses cutanées selon le mode de contamination (exogène, endogène par contiguïté ou endogène hémato-gène). Les manifestations immunoallergiques restent de physiopathologie discutée (*Lichen scrofulosorum*, érythème induré de Bazin, tuberculides papulonécrotiques).

Le diagnostic clinique est parfois difficile en raison de la variabilité et du peu de spécificité des lésions. Le diagnostic bactériologique est parfois long. Les techniques d'amplification génétique sont prometteuses en termes de rapidité de diagnostic mais méritent d'être améliorées.

Le traitement est celui de toutes les tuberculoses extrapulmonaires. L'émergence de formes de tuberculose multirésistante aux antituberculeux pourrait devenir préoccupante au niveau mondial, risquant de mettre en échec les politiques préventives et curatives dans plusieurs régions du monde.

La tuberculose (et ses formes cutanées par extension) est une maladie à déclaration obligatoire. Le critère de déclaration est fondé sur la présence d'une tuberculose maladie ayant conduit à la mise en route d'un traitement antituberculeux. La tuberculose cutanée peut être déclarée comme maladie professionnelle au tableau n° 40 (personnel de soins, de laboratoire, d'entretien, des services sociaux, personnes travaillant au contact d'animaux pour *Mycobacterium bovis*).



### Bactériologie et histoire naturelle de la maladie

Les mycobactéries sont des bacilles acido-alcool-résistants (colorés en rouge par la fuchsine, non décolorés par l'acide nitrique ou l'alcool), de métabolisme aérobie. Leur paroi est très épaisse, riche en lipides, d'où une croissance lente et une résistance à de nombreux antibiotiques.

On distingue les mycobactéries spécifiques de l'homme, responsables de la tuberculose et de la lèpre, et les mycobactéries de l'environnement ou commensales des animaux dites « mycobactéries atypiques » ;

Le « complexe tuberculosus » se subdivise en trois sous-espèces :

- *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK) responsable de la tuberculose humaine ;
- *M. africanum* fréquemment isolé chez les tuberculeux en Afrique de l'Ouest et du centre et très proche du BK ;
- *M. bovis* pouvant infecter l'homme et les animaux, dont un mutant est le bacille de Calmette et Guérin (vaccin BCG).

La transmission est interhumaine (sauf pour *Mycobacterium bovis*). La réceptivité du sujet est essentiellement fonction de son immunité cellulaire et de l'inoculum infectieux. Tous les facteurs environnementaux ou endogènes favorisant le contact et l'immunosuppression facilitent l'infection et la maladie tuberculeuse (promiscuité, mauvaises conditions d'hygiène, âges extrêmes de la vie, déficits congénitaux ou acquis de l'immunité cellulaire, infections virales dont le syndrome de l'immunodéficience humaine [SIDA], immunosuppression médicamenteuse).

L'histoire naturelle de la tuberculose passe par plusieurs étapes : contamination, tuberculose-infection, tuberculose-maladie :

- la transmission du bacille tuberculeux se fait à partir d'un individu contagieux, par voie aérienne le plus souvent, mais aussi cutanée ;
- l'infection, aussi dénommée primo-infection, se manifeste par le développement d'une réponse immunologique plus ou moins intense vis-à-vis du bacille tuberculeux. Elle est mise en évidence par la réaction cutanée tuberculinique ;
- la majorité des individus infectés sont immunisés et ne développent pas de tuberculose maladie (90 %), c'est l'état de guérison apparente ;
- la tuberculose maladie correspond à la réactivation de la bactérie, spontanée (liée à l'âge) ou sous l'effet d'une immunodépression secondaire survenant à distance de la primo-infection.

**Épidémiologie**

On estime que le tiers de la population mondiale est infecté par le bacille de la tuberculose. Depuis 15 ans, l'OMS ne fait que constater une augmentation régulière du nombre de tuberculeux dans le monde. Si, à un certain moment, l'infection par VIH a joué un rôle important dans l'augmentation du nombre de patients, elle ne concerne actuellement que 10 % des tuberculeux.

En France, la tuberculose n'a cessé de décroître jusqu'en 1997 pour voir son incidence réaugmenter et connaître de nos jours une incidence stable proche de dix nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Cette stabilité masque une situation particulièrement défavorable pour les populations les plus à risque, principalement les migrants en provenance de régions à forte prévalence (Afrique subsaharienne, Asie) pour lesquels l'incidence est 13 fois supérieure au reste de la population. Les plus touchés sont les jeunes (15-39 ans), les personnes sans domicile fixe, les personnes incarcérées et, de manière plus générale, les personnes en grande précarité. Il existe une grande disparité entre les régions avec un taux en Île-de-France 3,5 fois supérieur à la moyenne nationale<sup>1,2</sup>.

La tuberculose cutanée est une forme rare de tuberculose extrapulmonaire, derrière les formes ganglionnaires, ostéoarticulaires, urogénitales, neuroméningées, médullaires, digestives, ORL, cardiaques ou surrénaliennes. Dans une série turque de 370 patients, 3,51 % des patients hospitalisés pour tuberculose ont des localisations cutanées, avec une fréquence plus élevée pour le scrofuloderme<sup>3</sup>. En occident, et dans certains pays de Maghreb, les formes cliniques les plus souvent rencontrées sont les formes témoignant d'une bonne immunité cellulaire, comme le lupus tuberculeux. Cela prouve une amélioration de l'état de santé des populations, et l'efficacité de la politique vaccinale<sup>4</sup>.

Cependant, la fréquence de la TC est fort probablement sous-évaluée en raison de la difficulté de son diagnostic et

Tableau 27.1 Formes cliniques de tuberculose cutanée

|                             |                     |                                |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------------|
| TC exogène                  | Primo-infection     | Chancres tuberculeux           |
|                             | Réinfection         | Tuberculose verruqueuse        |
| TC endogène                 | Par contiguïté      | Scrofuloderme et écrouelles    |
|                             | Par voie hématogène | Gommes tuberculeuses           |
| Réactions immunoallergiques |                     | Miliaire tuberculeuse          |
|                             |                     | Lichen scrofulosum             |
|                             |                     | Érythème induré de Bazin       |
|                             |                     | Tuberculides papulonécrotiques |

de son caractère parfois moins symptomatique que dans les autres formes viscérales.

**Clinique**<sup>5</sup>

La bonne compréhension de la physiopathologie de la tuberculose (décrite dans le paragraphe « Bactériologie et histoire naturelle de la maladie », p. 27-1) permet de mieux comprendre les différentes formes cliniques de TC (tableau 27.1).

- On distingue :
- les TC exogènes : primitives (chancres d'inoculation), ou liées à une réinfection (tuberculose verruqueuse) ;
  - les TC secondaires, par contiguïté (scrofuloderme, tuberculose périostite), ou par voie hématogène (gommes, miliaires, lupus vulgaire) ;
  - les réactions immunoallergiques (érythème induré de Bazin, tuberculides papulonécrotiques, lichen scrofulosum).

**Tuberculoses cutanées exogènes**

**Chancres d'inoculation** Cette forme est exceptionnelle. Elle est due à une contamination directe par le BK d'un sujet non immun. Elle résulte le plus souvent d'une blessure directement infectante (chirurgie, circoncision, percement d'oreilles, etc.). Elle apparaît après une incubation de 1 à 3 semaines et se présente sous forme d'un nodule érythématoviolacé, ferme, de petite taille, qui s'ulcère secondairement avec décollement des bords et s'accompagne généralement d'adénopathies satellites. Le chancre tuberculeux guérit généralement spontanément, mais peut se généraliser et atteindre d'autres organes en cas d'immunodépression. Il prédomine à la face et aux membres supérieurs. Il existe des formes génitales résultant d'une contamination sexuelle. Les diagnostics différentiels sont nombreux, en fonction du stade évolutif (furuncle au début, ektyma, ulcérations spécifiques ou non d'étiologies diverses).

L'inoculation cutanée de *Mycobacterium bovis* est classée dans les maladies professionnelles au tableau n° 40 (travail au contact d'animaux, dans les laboratoires, etc.).

**Tuberculose verruqueuse** Elle résulte de la réinoculation du BK chez un sujet déjà sensibilisé. Elle siège principalement aux extrémités et se présente sous forme de placards papillomateux, kératosiques, indolores, entourés





Coll. Pr D. Lipsker, Strasbourg

**Fig. 27.1** Tuberculose verruqueuse du dos de la main

d'une aréole inflammatoire, d'extension progressive, avec parfois une atrophie centrale (fig. 27.1).

On l'observe volontiers au niveau des doigts (professions de santé et éleveurs de bétail), de la tabatière anatomique (priseurs de tabac), périanales, etc.

Le diagnostic différentiel se fait avec les verrues vulgaires au niveau des mains, avec la leishmaniose, avec les condylomes au niveau périanal.

#### Contamination endogène

**Par contiguïté : scrofuloderme** Il se rencontre volontiers sur terrain fragilisé. Il se présente sous forme d'un ou de plusieurs nodules sous-cutanés froids et indolores qui se ramollissent et s'ulcèrent en regard d'un foyer tuberculeux profond (fig. 27.2) : ganglions (écrouelles au niveau du cou, axillaires ou sus-claviculaires) ou lésions osseuses. Il évolue vers une cicatrice rétractile caractéristique.

**Par contiguïté : tuberculose périostite** Secondaire à une auto-inoculation à partir de foyers pulmonaires, laryngés, digestifs ou urinaires, il s'agit d'ulcérations subaiguës, généralement uniques, superficielles, non indurées, à bord irréguliers et décollés, souvent douloureuses. Elles n'ont au-



Coll. Pr J.-J. Guilhou, Montpellier

**Fig. 27.2** Scrofuloderme : nodule cutané tuberculeux profond, ulcéré de la face antérieure du cou

cune tendance à la guérison et s'accompagnent parfois d'ulcérations satellites. Les lésions périanales sont volontiers végétantes et ou verruqueuses, ce qui les a fait qualifier de fongueuses.

**Par voie hématogène : gommès, miliaire et lupus vulgaire** Les gommès sont des abcès tuberculeux métastatiques qui surviennent sur terrain immunodéprimé. Ce sont des nodules dermohypodermiques bien limités, indolores, fermes puis fluctuants, qui s'ulcèrent (fig. 27.3) et finissent par cicatriser après plusieurs mois d'évolution. Des formes sporotrichoïdes de gommès tuberculeuses ont été décrites.

La miliaire survient par dissémination hématogène d'un foyer viscéral, le plus souvent pulmonaire. Parfois, il s'agit d'une primo-infection sévère. Il s'agit toujours d'un terrain immunodéprimé. Elle se présente sous forme d'une éruption de multiples petites papules, de couleur érythémato-violine, pustuleuses ou purpuriques. Elle s'accompagne d'une sévère altération de l'état général avec fièvre et localisation multiviscérale. Le fond d'œil met parfois en évidence des tubercules de Bouchut, l'examen direct et la culture sont souvent positifs, l'IDR souvent négative liée à l'immunodépression, l'histologie montre un infiltrat de polynucléaires neutrophiles sans granulomes tuberculoïdes. Parfois, c'est l'existence d'une miliaire qui fera rechercher les autres localisations de tuberculose<sup>6</sup>. L'évolution est souvent de pronostic défavorable.

Le lupus vulgaire représente une des formes les plus fréquentes de TC dans les pays industrialisés. Le terme de « lupus » est utilisé par analogie avec le « loup qui ronge les chairs », et non comme le « masque de loup » du lupus érythémateux.

Il comporte initialement des nodules dermiques assez mous (lupomes), brun jaunâtre à la vitropression (aspect de grains lupoïdes), coalescents sous forme d'un placard papuleux, soit lisse et régulier, soit squameux, qui évolue lentement vers un affaissement central avec apparition de micro-ulcérations et croûtelles, dont la périphérie est érythématoviolacée (fig. 27.4). L'atteinte de l'oreille est très évocatrice.



Coll. D. Bessis

**Fig. 27.3** Gomme tuberculeuse



**Fig. 27.4** Lupus tuberculeux du visage

Une atteinte muqueuse est souvent associée et devra être recherchée.

On décrit de manière historique des transformations possibles en carcinome épidermoïde.

Le lupus tuberculeux correspondrait à une réactivation cutanée d'une tuberculose quiescente.

#### Tuberculides et réactions immunoallergiques

Sujettes à controverses, ces réactions correspondraient à des réactions hyperimmunes liées au relargage d'antigènes par un foyer tuberculeux interne, souvent méconnu. L'examen anatomopathologique met en évidence des granulomes épithélio-gigantocellulaires avec nécrose caséuse (fig. 27.5), mais la culture de BK est constamment négative. La PCR a permis, dans certains cas, de mettre en évidence de l'ADN bactérien, avec toutes les réserves liées à cette technique.

**Lichen scrofulosum** Décrit la première fois par Hébra en 1868, rare, il est constitué de nappes de petites papules miliaires acuminées, rugueuses, de couleur rouge pâle ou jaunâtre, groupées en anneaux. Il est localisé principale-

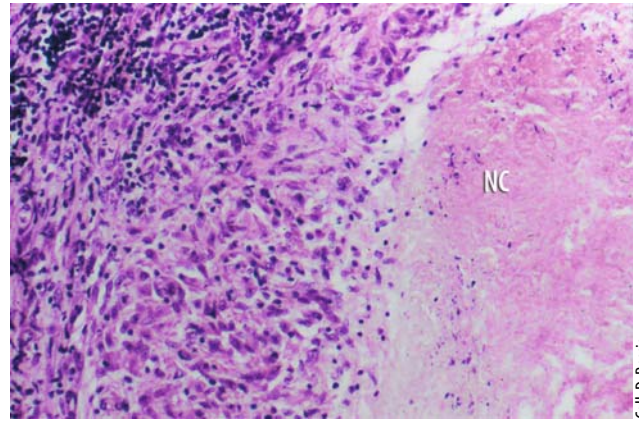


**Fig. 27.5** Granulome tuberculoïde avec nécrose caséuse (NC)

ment sur le tronc et les membres (fig. 27.6). Il atteint préférentiellement l'enfant et l'adulte jeune. Il est fréquemment associé à des localisations viscérales de tuberculose : 72 % des cas dans la série de Singal *et al.* <sup>7</sup>.

L'IDR est souvent franchement positive.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, et peut permettre un diagnostic précoce d'une tuberculose viscérale passée jusque-là inaperçue.

Le traitement antituberculeux est généralement efficace.

**Érythème induré de Bazin** Son origine tuberculeuse, régulièrement discutée, est actuellement clairement remise en question par la plupart des auteurs. Il atteint surtout les femmes présentant une surcharge pondérale et une insuffisance veineuse. Il consiste en des lésions de dermohypodermite nodulaire des membres inférieurs évoluant par poussées (fig. 27.7). L'examen histologique montre parfois des granulomes tuberculoïdes qui ont fait discuter l'origine tuberculeuse de cette affection.

Le meilleur traitement est la dapsone.

**Tuberculides papulonécrotiques** C'est l'éruption évoluant par poussées de papules pourpres (fig. 27.8), se recouvrant d'une croûte pour laisser ensuite une cicatrice déprimée. Celles-ci sont principalement localisées sur les membres. Les éléments diagnostiques se rapprochent de



**Fig. 27.6** Lichen scrofulosum : nappe de petites papules brunâtres du tronc





Coll. D. Bessis

**Fig. 27.7** Hypodermite nodulaire ulcérée d'une jambe : vasculite nodulaire ou érythème induré de Bazin

ceux des autres tuberculides (IDR positive, histologie avec granulome tuberculoïde, culture constamment négative, foyer profond tuberculeux associé).

**Lupus miliaire** Le lupus miliaire disséminé de la face ne sera pas abordé dans ce chapitre, son rapport avec la tuberculose n'étant plus admis actuellement.



Coll. D. Bessis

**Fig. 27.8** Tuberculide papulonécrotique : papule pourpre recouverte d'une croûte, localisée sur un membre



## Diagnostic

### Prélèvements

En pratique, il faut réaliser une biopsie cutanée de taille satisfaisante pour :

- l'anatomopathologie : envoyer la moitié dans le fixateur habituel (formol ou Bouin) ;
- la bactériologie : envoyer l'autre moitié dans un pot stérile, sans milieu de transport si le laboratoire est proche, avec 2 gouttes de sérum physiologique dans le cas contraire.

Il faut toujours prévenir le laboratoire de l'arrivée d'un prélèvement pour BK.

### Anatomopathologie

L'élément histologique caractéristique est le granulome tuberculoïde : amas cellulaire arrondi, centré par une ou plusieurs cellules géantes de type Langhans, entourées de cellules épithélioïdes et d'une couronne de lymphocytes. Ceux-ci peuvent fusionner en granulomes dits composés et présenter en leur centre une nécrose caséeuse. L'architecture concentrique avec nécrose centrale est très évocatrice du diagnostic. On retrouve cet aspect de granulome épithéliogigantocellulaire dans beaucoup d'autres pathologies dermatologiques avec des organisations différentes de granulome (granulome à corps étranger, sarcoïdose, granulome annulaire). C'est l'importance de la nécrose caséeuse qui est l'élément le plus pathognomonique de tuberculose.

### Bactériologie

**Examen direct** : mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants. Il se pratique sur coloration de Ziehl-Nielsen ou auramine. Cet examen est peu sensible et est positif quand il y a plus de  $10^4$  bactéries par champ. Il n'est pas discriminatif du BK et reconnaît toutes les autres mycobactéries.

### Culture :

- technique classique sur milieu de Löwenstein-Jensen ; délai moyen de 28 jours (maximum 6 semaines) ; nécessité de 2 à 3 semaines supplémentaires pour identification biochimique et antibiogramme. Cette méthode reste la méthode de référence recommandée par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) ;
- technique de culture radiométrique en milieu liquide utilisant l'acide palmitique marqué au carbone 14. Elle réduit le développement de la primoculture à un délai moyen de 7 à 10 jours. Elle permet également de détecter la sensibilité aux antibiotiques. Des systèmes de détection non radioactive de la croissance bactérienne sont à l'étude ;
- méthodes d'amplification génomique : elles consistent à amplifier et à détecter une séquence nucléique spécifique. Elles regroupent différentes techniques d'amplification (*polymerase chain reaction*, *ligase chain reaction*, amplification par déplacement de brin [SDA]). Ces méthodes étaient très prometteuses quant à la réduction des délais nécessaires aux examens bactériologiques. Cependant, ces techniques n'ont pas fait la preuve de

leur efficacité et présentent des défauts de sensibilité et de spécificité. Elles ont été incluses dans la nomenclature des actes de biologie médicale dans l'indication limitée des fortes suspicions d'infection viscérale, seulement en cas d'examen direct négatif. Leur utilisation, notamment pour le diagnostic des tuberculoses cutanées, reste donc du domaine de la recherche et nécessite toujours une bonne coordination entre clinicien et bactériologiste pour définir la meilleure attitude diagnostique alliant efficacité et rapidité<sup>8</sup>. Par ailleurs, leur prix de revient élevé en limite l'emploi.

### Intérêt de l'intradermoréaction

Il s'agit de l'injection intradermique d'un dérivé protéinique purifié issu d'une culture de *Mycobacterium tuberculosis*. La lecture se fait 48 à 72 heures plus tard par la mesure du diamètre de l'induration. Le seuil de positivité est de 5 mm. Toute positivité de l'IDR ou toute augmentation d'au moins 10 mm par rapport à une IDR antérieure impose les investigations complémentaires.

Les indications de l'IDR ont été revues après les changements de politique vaccinale de pratique du BCG (primovaccination isolée et abandon de la revaccination). Elles restent réservées à l'aide du diagnostic de tuberculose infection et à l'évaluation d'une hypersensibilité tuberculeuse<sup>9</sup> :

- enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- dépistage chez les personnes fréquemment exposées à la tuberculose ;
- test prévacinal chez l'enfant de plus de 4 semaines.

### Recherche d'autres foyers tuberculeux

Des examens complémentaires plus exhaustifs seront réalisés à la recherche d'autres foyers tuberculeux. Ceux-ci s'orienteront en fonction de l'examen clinique et du statut immunitaire du patient :

- examens systématiques : radiographie de thorax, scanner thoracique, recherche de BK dans les urines ;
- en fonction du contexte clinique : fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire, scanner cérébral ± ponction lombaire, biopsie ganglionnaire, scanner abdominal, etc.



### Effets secondaires du BCG

La vaccination contre la tuberculose est la plus pratiquée dans le monde. Le BCG ou bacille de Calmette et Guérin est obtenu par mutation à partir de *Mycobacterium bovis*. Il s'agit d'un bacille vivant atténué. La vaccination se fait par injection intradermique de 0,1 ml de vaccin lyophilisé à la face postéro-externe du deltoïde le plus souvent.

Depuis 2003, en France, on ne réalise plus qu'une vaccination chez l'enfant et chez l'adulte tuberculino-négatif soumis à une obligation vaccinale professionnelle. Les revaccinations et les tests tuberculiniques post-vaccinaux ont été supprimés<sup>10</sup>. Cette pratique a été entérinée de manière définitive par l'arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique du BCG<sup>9</sup>.



Coll. D. Bessis

**Fig. 27.9** Bécégite : ulcération cutanée chronique après vaccination initiale par le BCG

Les complications cutanées du BCG sont exceptionnelles et se divisent en complications spécifiques et non spécifiques<sup>11</sup>.

### Complications non spécifiques

Elles ne remettent pas en cause la vaccination. Elles sont souvent liées à des erreurs de techniques, ou à une immunodépression du patient : infections secondaires, abcès sous-cutané dû à une injection trop profonde, granulomes annulaires localisés ou diffus<sup>12</sup>, chéloïdes, éruptions 4 à 8 semaines après le vaccin, eczéma, etc.<sup>12</sup>.

### Complications spécifiques

**Bécégite** C'est l'apparition au point d'injection d'une papule inflammatoire, indolore, qui se fistulise puis s'ulcère (fig. 27.9), sans aucune tendance à la guérison spontanée, suivi 3 à 6 semaines après d'une adénopathie satellite qui peut éventuellement se fistuliser. On la rencontre après vaccination initiale ou revaccination<sup>13</sup>.

Plusieurs cas ont également été décrits après mésothérapie avec des aiguilles souillées par le BCG<sup>14,15</sup>.

Le diagnostic est évoqué cliniquement, confirmé par l'histologie qui montre des granulomes tuberculoïdes, la bactériologie qui peut mettre en évidence du BK au direct ou en culture.



Le traitement de ces bécégites ne fait pas l'objet de consensus dans la littérature. Il semble admis que l'instauration d'une thérapie antituberculeuse par voie générale soit réservée aux formes disséminées ou en cas d'immunodépression (sans utiliser le pyrazinamide auquel le BCG est résistant de façon constante). La plupart du temps, une simple antiseptie locale accompagnée ou non d'une excision chirurgicale suffit.

**Lupus vulgaire** Il est rare, et lorsqu'il s'agit d'une complication du BCG, il s'observe le plus souvent après revaccination. Il se développe sur le site de vaccination ou à son voisinage après un délai variant de quelques mois à 3 ans. Il se présente cliniquement comme un lupus tuberculeux banal (fig. 27.10), et correspondrait à une réaction d'« hyper-immunisation » chez un sujet déjà immunisé.



Coll. Pr E. Grosshans, Strasbourg

**Fig. 27.10** Lupus tuberculeux sur le site de vaccination par BCG

**Granulomatose généralisée** Il s'agit d'une éruption généralisée à type de dissémination miliaire, avec ou non localisations viscérales. Elle est en rapport avec une immunodépression, et est souvent de pronostic défavorable.



## Traitement

Le traitement des tuberculoses cutanées repose sur un traitement classique, qu'il s'agisse de tuberculose cutanée survenant dans le cadre de maladie générale, ou de tuberculose cutanée isolée (chancre, tuberculose verruqueuse)<sup>16,17</sup>.

Il s'agit d'un traitement quotidien en deux phases comprenant :

- durant la première phase de 2 mois, l'association de 4 antibiotiques (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) ;
- puis durant la seconde phase de 4 mois, l'association isoniazide et rifampicine.

Malgré l'absence d'études démonstratives, les formes ga-

léniques combinées sont recommandées afin de favoriser l'observance<sup>18</sup>.

L'apparition de bacilles multirésistants (INH ou rifampicine) est favorisée par les traitements mal conduits ou l'immunodéficience. Il existe alors des schémas thérapeutiques guidés par des recommandations d'experts<sup>18</sup>. *Mycobacterium bovis* présente une résistance naturelle à la pyrazinamide, et le traitement sans cette molécule est recommandé pour une durée totale de 9 mois.

La fréquence des résistances du BK aux antituberculeux varie en fonction des zones géographiques : elle est plus importante dans les pays d'Europe du Sud (Italie : 4,2 % ; Espagne : 3 %), elle était stable en France et dans la majorité des pays d'Europe de l'Ouest jusqu'en 2001<sup>16</sup>.

Que faire devant une suspicion de toxidermie aux antituberculeux<sup>19</sup> ? L'apparition d'une éruption sous traitement antituberculeux pose le problème de la molécule responsable, puisque toutes les molécules ont été introduites en même temps. L'imputabilité intrinsèque est la même pour tous les médicaments. L'imputabilité extrinsèque est classiquement établie selon l'ordre décroissant suivant : streptomycine, éthambutol, pyrazinamide, rifampicine et isoniazide.

L'attitude communément établie est la suivante :

- s'il s'agit d'une toxidermie grave (syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, DRESS syndrome), il faut hospitaliser le patient, arrêter tous les médicaments, surveiller l'évolution de la toxidermie, établir de manière précise le score d'imputabilité et réintroduire un par un les médicaments les moins incriminés sous surveillance médicale stricte une fois l'éruption disparue seulement s'il n'y a pas d'autre solution... Certains auteurs proposent des réintroductions à doses croissantes ;
- s'il s'agit d'une toxidermie moins grave (érythème maculopapuleux sans signes de gravité), la même attitude peut être adoptée ;
- le problème des toxidermies aux antituberculeux chez les patients immunodéprimés est plus spécifique et mérite une prise en charge adaptée. En l'absence d'alternative thérapeutique et de signes de gravité, il est admis que l'on peut poursuivre le traitement.

Nous citerons également pour mémoire le cas des pseudopellagres sous isoniazide, liées aux carences vitaminiques.



## Conclusion

La tuberculose cutanée demeure une forme exceptionnelle de tuberculose extrapulmonaire. Sa fréquence réelle est cependant probablement sous-estimée en raison de son peu de spécificité clinique et de son caractère beaucoup moins symptomatique que les autres formes. Cependant, avec l'utilisation de plus en plus fréquente des nouvelles biothérapies (anti-TNF), on va probablement observer une recrudescence des tuberculoses pulmonaires et, par extension, cutanées. Il est impossible de faire un diagnostic de tuberculose cutanée si l'on n'y pense pas. Un aspect de pyodermites banales, survenant sur un terrain à

risque et n'évoluant pas de manière favorable malgré un traitement bien conduit doit amener à évoquer ce diagnostic.

La bonne qualité de prélèvements, les bonnes conditions de conservation et de transport, et la collaboration avec le

bactériologiste sont essentielles. Il faut savoir rechercher d'autres foyers tuberculeux. Le traitement est le même que la tuberculose pulmonaire, et il faut insister auprès des patients sur la rigueur à conduire ce traitement afin d'éviter l'apparition de formes multirésistantes.



- 1 Che D, Bitar D. La tuberculose reste d'actualité en Europe. *Bull Epidemiol Hebdo* 2005 ; 17-18.
- 2 Decludt B, Campezse C. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000. *Bull Epidemiol Hebdo* 2002 ; 16-17.
- 3 Kivanc-Altunay I, Baysal Z, Ekmekci TR, Koslu A. Incidence of cutaneous tuberculosis in patients with organ tuberculosis. *Int J Dermatol* 2003 ; 42:197-200.
- 4 Fenniche S, Ben Jennet S, Marrak A *et al.* Tuberculose cutanée : aspect anatomocliniques et évolutifs (26 cas). *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130:1021-1024.
- 5 Morand JJ, Cuguillière A, Sayag J. Tuberculose cutanée. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie*, 98-360-A-10, 1999, 12 p.
- 6 High WA, Evans CC, Hoang MP. Cutaneous miliary tuberculosis in two patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 50(5suppl): S110-113.
- 7 Singal A, Bhattacharya SN. Lichen scrofulosorum, a prospective study of 39 patients. *Int J Dermatol* 2005 ; 44:489-493.
- 8 Bouvet E *et al.* Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèses et recommandations du groupe de travail du CSHPF. 2002-2003 : 7S39
- 9 Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques. Journal officiel du 29 juillet 2004.
- 10 Levy-Bruhl D, Garraut Y, Decludt B, Schwoebel V. BCG et tests tuberculiniques : évolution de la politique vaccinale française. *Bull Epidemiol Hebdo* 2003 ; 10/11:61-63.
- 11 Dangois C, Song M. Conduite à tenir devant les complications cutanées du BCG. *Ann Dermatol Venereol* 1990 ; 117:45-51.
- 12 Houcke-Brugge C, Delaporte E, Catteau B, Martin de la Salle E. Granulome annulaire après vaccination par le BCG. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 128:541-544.
- 13 Cuchet E, Templier I, Brion JP, Béani JC. BCGite après une revaccination accidentelle par le BCG. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131:1077-1079.
- 14 Paul C, Burguière AM, Vincent V *et al.* Bécégite du visage après mésothérapie. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ; 124:710-715.
- 15 Marco-Bonnet J, Beylot-Barry M, Texier-Maugein J, Beylot CC. Bécégite cutanée après mésothérapie : 2 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; 129:728-731.
- 16 Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C *et al.* La tuberculose multirésistante en France : surveillance et prise en charge, 1992-2002. *Bull Epidemiol Hebdo* 2005 ; 17/18:78-80.
- 17 Dautzenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre JP *et al.* Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ? *Rev Mal Respir* 2004 ; 21:3S75-3S97.
- 18 Recommandations de la société de pneumologie de langue française sur la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21:3S5-3S11.
- 19 La question du mois : toxidermies chez les patients polymédiqués. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128:693-697.



# 28 Lèpre

Pierre Bobin

## Situation épidémiologique dans le monde 28-1

### Agent pathogène 28-2

### Hôte et réponse immunitaire 28-3

### Facteurs physiologiques 28-3

Âge 28-3

Sexe 28-3

### Facteurs pathologiques 28-3

Association avec d'autres infections 28-3

Malnutrition 28-3

Environnement 28-3

### Transmission de la maladie 28-3

Source d'infection 28-3

Voies d'extériorisation 28-3

Voies de pénétration 28-3

Modalités de transmission 28-3

Facteurs favorisants 28-4

### Histoire naturelle de la maladie 28-4

Lèpre infection 28-4

Lèpre maladie 28-4

### Signes cliniques 28-4

Signes cutanés 28-4

Signes neurologiques : névrite lèpreuse 28-7

Signes ostéoarticulaires 28-8

Signes ophtalmologiques 28-8

Signes ORL 28-8

Signes viscéraux 28-8

### États réactionnels 28-9

Réaction de type 1 28-9

Réaction de type 2 28-9

### Formes particulières 28-10

Lèpre nerveuse pure 28-10

Lèpre de Lucio 28-10

Forme histioïde 28-10

### Lèpre et VIH 28-10

### Examens complémentaires 28-11

Examen bactériologique 28-11

Examen histopathologique 28-11

Examens immunologiques 28-12

### Traitement 28-12

Traitement spécifique 28-12

Traitement des états réactionnels 28-13

Traitement chirurgical 28-14

### Prophylaxie 28-14

### Lutte antilèpreuse 28-14

### Conclusion 28-14

### Références 28-15

**L**a lèpre, ou maladie de Hansen, est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium leprae*, atteignant préférentiellement la peau et certains nerfs périphériques. La symptomatologie clinique est très polymorphe et en grande partie conditionnée par les différentes modalités de réponse du système immunitaire à médiation cellulaire.

Le traitement spécifique associant plusieurs antibiotiques est très rapidement efficace s'il est prescrit suffisamment tôt. Des réactions immunologiques peuvent parfois se produire pendant ou après le traitement, pouvant entraîner des complications névritiques qui, non traitées, peuvent provoquer des paralysies et des infirmités définitives.

Cette maladie qui, depuis des millénaires, a inspiré la répulsion, voire la malédiction, véhicule encore de nos jours, une image péjorative. Et pourtant, il s'agit d'une maladie infectieuse dont le traitement est très efficace.



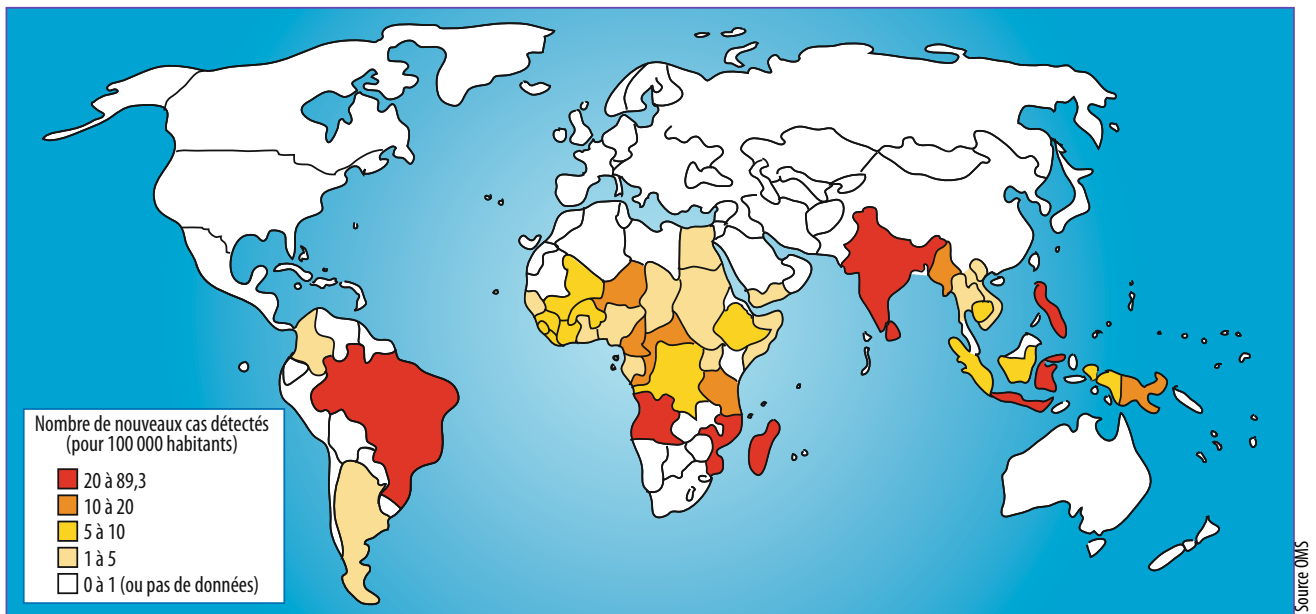
## Situation épidémiologique dans le monde <sup>1,2</sup>

En 2005, le nombre de nouveaux cas détectés dans le monde (résultats communiqués par l'OMS, portant sur 127 pays, Europe non incluse) est de 300 000. Les pays les plus endémiques sont situés en Asie du Sud-Est (l'Inde en particulier), en Amérique du Sud (particulièrement le Brésil) et en Afrique (fig. 28.1).

Au début de l'année 2005, 9 pays (de plus d'un million d'habitants) ont un taux de prévalence supérieur à 1 cas pour 10 000 habitants.

Ces 9 pays les plus endémiques sont les suivants : Inde (+++), Brésil, République démocratique du Congo, Népal, Tanzanie, Mozambique, Madagascar, Angola, Centrafrique.

L'OMS s'était fixé il y a une dizaine d'années un objectif : celui d'atteindre en l'an 2000 (date ensuite reportée en 2005) « l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique » (c'est-à-dire que le taux de prévalence de



Source OMS

**Fig. 28.1** Répartition mondiale des nouveaux cas de lèpre en 2002

**Tableau 28.1** Détection de la lèpre en 2005 par région OMS (Europe non incluse)

| Région OMS             | Nombre de cas détectés |
|------------------------|------------------------|
| Afrique                | 45 179                 |
| Amériques              | 41 952                 |
| Est de la Méditerranée | 3 133                  |
| Sud-Est asiatique      | 201 635                |
| Ouest du Pacifique     | 7 137                  |
| Total                  | 299 036                |

la lèpre soit inférieur à 1 cas pour 10 000 habitants). On voit donc que cet objectif n'a pas été réalisé dans tous les pays.

En France métropolitaine, on estime que le nombre de cas détectés par an est de l'ordre d'une vingtaine mais, étant donné l'importance relative de l'incidence de la lèpre dans les DOM-TOM (entre 60 et 100 cas annuels) et dans certains pays d'Afrique francophone, on peut penser qu'il s'agit d'une estimation minimale. Depuis le début des années 1980, plus de 14 millions de malades ont été guéris dans le monde, grâce à la polychimiothérapie antiléprouse. Mais, actuellement, 2 à 3 millions de malades guéris sont porteurs d'infirmités liées à la lèpre et ne sont plus comptabilisés dans les statistiques (tableau 28.1).



### Agent pathogène<sup>3-5</sup>

*Mycobacterium leprae* a été observé pour la première fois et identifié comme étant l'agent pathogène de la lèpre en 1873 par un bactériologiste norvégien Armauer Hansen (d'où le nom de bacille de Hansen parfois utilisé).

Dans la classe des schizomycètes, la filiation de *M. leprae* s'établit comme suit : ordre : Actinomycétales, famille : *Mycobacteriaceae*, genre : *Mycobacterium*.

Contrairement aux autres mycobactéries, il n'a encore jamais pu être cultivé sur milieu artificiel. Bien que la lèpre ait pu être observée à l'état naturel chez des tatous sauvages, et des singes Mangabey, on considère que le réservoir essentiel de la maladie est humain.

En microscopie optique, après coloration de Ziehl-Neelsen ou de Fite-Faraco, *M. leprae* apparaît sous la forme d'un bâtonnet rouge, de 1 à 8 µm de long sur 0,3 µm de large, avec des extrémités arrondies. Chez les malades multibacillaires, les bacilles présents dans les lésions sont souvent groupés en amas appelés « globi ».

La culture de *M. leprae* n'a pas encore, à ce jour, été obtenue sur milieu artificiel, malgré les très nombreux essais effectués par de nombreux chercheurs depuis que *M. leprae* a été identifié.

Les techniques d'inoculation (souris, tatou) ont permis d'étudier les modalités de croissance de *M. leprae* : le temps de division moyen de *M. leprae* est très long : il est de 12 à 13 jours.

La totalité du séquençage du génome de *M. leprae* est maintenant connue depuis fin 1999, grâce aux travaux de l'institut Pasteur (S. Cole). Avec une taille de  $2,2 \times 10^9$  Da et 3 millions de paires de base, le génome de *M. leprae* est plus petit (d'un tiers) que celui de *M. tuberculosis* (4 400 000 paires de base). L'ADN de *M. leprae* contient une proportion élevée de guanine plus cytosine. Il est constitué d'un grand nombre de pseudogènes (1 133 pseudogènes pour 1 614 codants) : 40 à 50 % du génome est « vide », ce qui permet d'expliquer la croissance très lente de *M. leprae* et l'impossibilité de lui trouver un milieu de culture.

La chimiorésistance du bacille est mise en évidence par la technique d'inoculation à la souris et plus récemment par PCR. La résistance de *M. leprae* aux sulfones a été démontrée en 1964. Depuis, elle s'est développée de façon dramatique, par suite de la sélection de mutants résistants à des niveaux de plus en plus élevés de dapsonne. Sa prévalence



peut, dans certains pays, atteindre 50 %. La résistance à la rifampicine est rare et elle n'a été décrite que chez des sujets ayant reçu de la rifampicine en monothérapie. Avec la polychimiothérapie, on n'a pas mis en évidence, dans les cas de rechute, de résistance à la rifampicine. On dispose maintenant d'un test rapide par PCR permettant d'évaluer la sensibilité de *M. leprae* à la rifampicine.



### Hôte et réponse immunitaire<sup>5-7</sup>

L'extrême polymorphisme de la lèpre n'est pas en rapport avec des variétés différentes de souches de *M. leprae*. Cette grande diversité clinique est en grande partie conditionnée par les modalités diverses de réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Le rôle des facteurs génétiques dans la susceptibilité de développer une lèpre chez l'homme est suggéré par l'existence de concentrations familiales et la mise en évidence dans une population donnée d'une association entre lèpre et certains marqueurs génétiques (système HLA). Dans le cadre de l'influence génétique, on peut envisager d'abord la susceptibilité à faire une lèpre sans distinction de forme clinique (lèpre *per se*), puis ensuite le support génétique qui déterminerait les modalités de réponses immunologiques différentes expliquant la diversité des formes cliniques.



### Facteurs physiologiques

#### Âge

La lèpre peut survenir à tout âge, mais elle est exceptionnelle chez le nourrisson. Rare avant l'âge d'un an, elle augmente ensuite en fréquence avec l'âge, avec un maximum entre 10 et 20 ans. On observe parfois une courbe « bimodale », avec un maximum vers 15 ans, puis un minimum vers 20 ans et un second au maximum vers 30 ans, et ensuite, un plateau de 30 à 60 ans.

#### Sexe

La prépondérance masculine est signalée dans de nombreux pays, mais une plus grande fréquence chez la femme est en revanche notée dans d'autres.



### Facteurs pathologiques

#### Association avec d'autres infections

On n'a pas mis en évidence de relation en termes de fréquence, entre la lèpre et d'autres maladies infectieuses. L'hypothèse de Chauvinand au sujet de l'antagonisme entre lèpre et tuberculose n'a pu être confirmée. En revanche, il est admis (voir chapitre prophylaxie) que le BCG a un rôle protecteur contre la lèpre. En ce qui concerne le VIH, contrairement à ce que l'on constate pour la tuberculose, on n'a pas, à ce jour, mis en évidence, de façon certaine, d'interrelation VIH-*M. leprae*. Cependant, la dramatique progression actuelle du VIH dans certains pays, particulièrement en Afrique, doit nous inciter dans ce domaine à la plus grande vigilance.

### Malnutrition

La malnutrition, bien que cela n'ait pas été prouvé de façon incontestable, représente un facteur de risque de la lèpre.

### Environnement

Le climat ne joue aucun rôle. En effet, si actuellement la lèpre sévit surtout dans des pays chauds, il ne faut pas oublier que pendant des millénaires, elle a été rencontrée sous toutes les latitudes, y compris dans les pays nordiques (Hansen, le découvreur du bacille de la lèpre était norvégien).

En revanche, les conditions socioéconomiques sont à prendre en considération. Mauvaise hygiène, promiscuité, malnutrition, absence d'éducation sanitaire, croyances populaires, priorité donnée aux tradipraticiens, etc. sont autant de facteurs favorisant des maladies dans les pays en développement.



### Transmission de la maladie

#### Source d'infection

Elle est considérée actuellement comme étant exclusivement humaine. En effet, si la lèpre a été décrite chez certains animaux (tatous en Louisiane, ou singes en Afrique), on n'a pas encore pu prouver que ces cas de lèpre animale pouvaient jouer un rôle dans l'épidémiologie de la lèpre humaine. Parmi les malades, la source d'infection se situe essentiellement chez les multibacillaires (qui hébergent jusqu'à 7 milliards de bacilles lépreux par gramme de tissu). En effet, il est peu probable que les paucibacillaires (malades chez lesquels il est impossible de mettre en évidence des bacilles au niveau de la peau et des muqueuses) puissent jouer un rôle dans la contagion de la lèpre.

#### Voies d'extériorisation

C'est essentiellement la muqueuse nasale qui est à l'origine de la dissémination de *M. leprae*. Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, la peau joue un rôle accessoire. Il faut une plaie, une ulcération pour que la peau puisse être incriminée comme source de contagion.

#### Voies de pénétration

On a pendant longtemps considéré que la pénétration du bacille se faisait par voie cutanée. Celle-ci peut exister, certes, et les célèbres observations d'inoculation accidentelle à l'occasion de blessures lors d'une biopsie de malade lépreux, ou dans les suites de tatouage avec du matériel contaminé, prouvent la réalité de ce mode de contamination. Mais, en fait, on admet actuellement que la voie de pénétration la plus habituelle est respiratoire (voies aériennes supérieures) et donc qu'en ce domaine, il existerait une certaine analogie avec *M. tuberculosis*.

#### Modalités de transmission

La transmission est essentiellement directe : les bacilles provenant du mucus nasal et mélangés à la salive d'un lépreux multibacillaire sont émis par l'intermédiaire des gouttelettes salivaires lors de l'éternuement, de la toux, ou

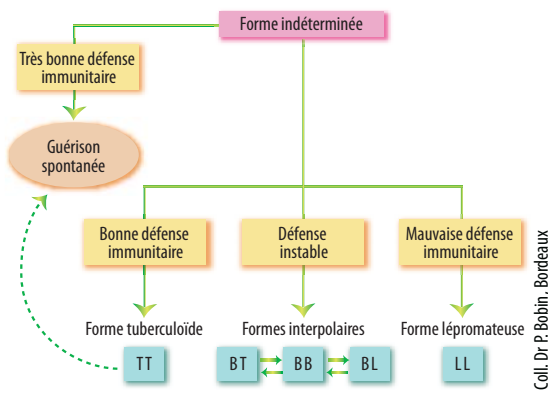


Fig. 28.2 Classification de Ridley et Jopling

même de la parole, et pénètrent directement dans les voies aériennes supérieures du sujet contact.

La transmission indirecte, par l'intermédiaire d'objets souillés, pourrait éventuellement être incriminée dans d'exceptionnelles observations de malades pour lesquels on est sûr qu'ils n'ont pas pu être au contact de sujets lépreux.

#### Facteurs favorisants

Faut-il un contact « intime et prolongé » ? On le pensait autrefois lorsqu'il était admis que la lèpre se transmettait de « peau à peau ». En fait, cette notion doit être revue. Il est certain que des contacts répétés avec un lépreux multibacillaire augmentent la charge bacillaire mais, en fait, on sait maintenant que des contacts brefs au cours de séjours en pays d'endémie ont pu être contaminants. On dit souvent que la lèpre est peu contagieuse. Il serait peut-être plus juste de dire qu'elle est contagieuse, mais que la majorité des « lèpres-infections » ne deviennent pas des « lèpres-maladies ». Malheureusement, l'absence de tests sérologiques fiables de l'infection infraclinique ne permet pas d'estimer exactement le degré de contagiosité.



#### Histoire naturelle de la maladie

##### Lèpre infection

Après contact avec un sujet lépreux multibacillaire, on pense que la grande majorité des sujets « réceptifs » vont développer une « lèpre-infection », mais qui n'évoluera pas grâce à une excellente réponse immunitaire, vers une « lèpre-maladie » cliniquement décelable. Comme on l'a vu précédemment, l'absence de tests fiables pour diagnostiquer cette lèpre-infection ne permet pas d'en évaluer la prévalence.

Un certain nombre d'entre eux, probablement faible par rapport au nombre de sujets « contaminés » va développer la maladie après une période d'incubation dont la durée est très variable. Grâce à des observations de cas de lèpre chez des sujets ayant fait des courts séjours en pays d'endémie (par exemple, chez les vétérans américains du Vietnam), on a pu estimer que cette période d'incubation pourrait être en moyenne de 3 à 5 ans pour les paucibacillaires, et de 9 à 11 ans pour les multibacillaires. Mais elle peut être, exceptionnellement courte ou très longue (30 ans et plus).

#### Lèpre maladie

La symptomatologie est conditionnée par de nombreux facteurs (génétiques, immunologiques, environnementaux, etc.). Ce grand polymorphisme a rendu nécessaire la conception d'une classification, et c'est actuellement celle de Ridley et Jopling (fig. 28.2), qui permet le mieux de situer chaque cas, comme un jalon, sur le « spectre » de la lèpre, celui-ci ayant pour fondement un gradient d'intensité de la réponse immunitaire à médiation cellulaire.



#### Signes cliniques<sup>3,8-10</sup>

La symptomatologie de la lèpre, essentiellement conditionnée par les modalités de réponse immunitaire à médiation cellulaire de l'hôte vis-à-vis de *M. leprae*, présente un grand polymorphisme.

Les signes cliniques les plus fréquents sont cutanés et neurologiques. Ils s'associent à des degrés divers selon la forme de lèpre (tableau 28.2). Tous les autres signes ostéoarticulaires, sensoriels, viscéraux se rencontrent dans les formes évoluées non traitées ou traitées tardivement, ou dans les cas d'épisodes réactionnels.

#### Signes cutanés

**Lésions initiales** Les signes de début sont variables. Le plus souvent, les lésions initiales sont des macules discrètement hypochromiques d'une forme dite « indéterminée ». Le début de la maladie peut également se manifester par des signes fonctionnels localisés (prurit, paresthésies) par une anesthésie cutanée localisée (souvent à l'occasion d'une brûlure ou de plaies traumatiques anormalement indolores) ou d'emblée par le déficit sensitivomoteur d'un nerf périphérique (cubital, médian, SPE).

**Forme indéterminée (I)** Elle représente souvent un mode de début de la maladie et se rencontre habituellement chez l'enfant ou l'adolescent. Précédées ou non par des signes fonctionnels discrets à type de prurit ou de paresthésies diverses, les lésions dites « indéterminées » présentent les caractéristiques cliniques suivantes :

- la lésion élémentaire est une macule hypochromique sur peau noire, discrètement érythémateuse sur peau claire (fig. 28.3) ;
- la lésion, dont le diamètre ne dépasse pas 2 à 5 cm, est généralement arrondie ou ovale avec des contours



Fig. 28.3 Macules hypochromes des membres inférieurs au cours d'une forme indéterminée de lèpre

**Tableau 28.2** Caractéristiques cliniques, bactériologiques et histologiques des différentes formes de lèpre (d'après Jopling-Dougall)

| Forme                                      | indéterminée             | tuberculoïde                                                 | borderline<br>tuberculoïde    | borderline<br>borderline                 | borderline<br>lépromateuse    | lépromateuse                                  |
|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                            | I                        | TT                                                           | BT                            | BB                                       | BL                            | LL                                            |
| Lésions cutanées                           |                          |                                                              |                               |                                          |                               |                                               |
| Lésion élémentaire                         | Macule                   | Plaque infiltrée                                             | Plaque infiltrée + satellites | Macules<br>Papules<br>Plaques annulaires | Macules<br>Papules<br>Plaques | Macules<br>Papules<br>Nodules<br>Infiltration |
| Nombre                                     | 1 à 3                    | 1 à 5                                                        | 10 à 20                       | Assez nombreuses                         | Nombreuses                    | Très nombreuses                               |
| Distribution                               | Asymétrie                | Asymétrie                                                    | Asymétrie                     | Tendance à la symétrie                   | Tendance à la symétrie        | Symétrie                                      |
| Taille                                     | Variable                 | Variable                                                     | Variable                      | Variable                                 | Variable                      | Petite                                        |
| Surface                                    | Sèche (±)                | Sèche                                                        | Sèche                         | Luisante (±)                             | Luisante                      | Luisante                                      |
| Limites                                    | Mal définies             | Nettes (en relief)                                           | Nettes (en relief)            | Bord flou extérieur, net à l'intérieur   | Mal définies                  | Mal définies                                  |
| Sensibilité                                | Normale ou hypo-esthésie | Anesthésie                                                   | Anesthésie                    | Normale ou hypo-esthésie                 | Normale ou hypo-esthésie      | Normale                                       |
| Atteinte des nerfs périphériques           | Non                      | Peu fréquente, asymétrie                                     | Fréquente, symétrie           | Oui, si réaction                         | Oui, si réaction              | Oui, si ENL                                   |
| Bacilloscopie                              | —                        | —                                                            | ±                             | ++                                       | + + +                         | + + + + ++ (globi)                            |
| Réaction de Mitsuda                        | — ou parfois douteuse    | + + +                                                        | ++                            | — ou douteuse                            | —                             | —                                             |
| Histologie                                 | Non spécifique           | Cellules épithéliales<br>+ lymphocytes<br>+ cellules géantes |                               |                                          |                               | Histiocytes à type de cellules de Virchow     |
| Réponse immunitaire à médiation cellulaire | + ou 0                   | + + +                                                        | Variable-instable             | Variable-instable                        | Variable-instable             | 0                                             |
| Réactions                                  |                          |                                                              | Type 1 (reverse)              |                                          |                               |                                               |
|                                            |                          |                                                              |                               |                                          | Type 2 (ENL)                  |                                               |
| Index bacillaire                           | Paucibacillaire          |                                                              |                               | Multibacillaire                          |                               |                                               |
| Polychimiothérapie                         | 6 mois                   |                                                              |                               | 12 mois                                  |                               |                                               |
|                                            | I                        | TT                                                           | BT                            | BB                                       | BL                            | LL                                            |

mal définis et une surface lisse non squameuse ;  
— elle est le plus souvent unique. Quand il y en a plusieurs, leur nombre est limité et leur distribution asymétrique. Sa localisation est variable, mais elle est le plus souvent observée sur le visage, les épaules, les fesses ou les faces d'extension des membres.

Au niveau de cette lésion, la sensibilité à la douleur et à la chaleur est conservée ou diminuée et, dans ce cas, la sensibilité thermique est la première à disparaître. L'évolution des lésions de type indéterminé est variable : guérison spontanée définitive (fréquente), ou stabilité pendant plusieurs années, ou passage vers une des autres formes de la maladie, en fonction de la résistance du patient.

En l'absence de troubles de la sensibilité, le diagnostic est difficile. Si la biopsie n'est pas réalisable, ou si l'examen histopathologique n'est pas confirmatif, le malade devra

être revu régulièrement et attentivement tous les 3 mois.

**Forme tuberculoïde (TT)** La forme tuberculoïde de la lèpre se rencontre chez les patients développant contre *M. leprae* une très bonne réponse immunitaire à médiation cellulaire. Forme polaire, elle est stable, ne se dégradant pas en direction des formes interpolaires et n'étant pas non plus l'aboutissement d'une « inversion » à partir de ces dernières. Le terme de « tuberculoïde » trouve sa justification dans la description histopathologique de ses lésions.

La forme tuberculoïde, qui succède à une forme indéterminée non traitée, va se traduire essentiellement sur le plan clinique par des signes dermatologiques, le plus souvent associés à des signes neurologiques.

Les lésions cutanées présentent les caractéristiques suivantes :

— elles peuvent être uniques ou peu nombreuses (et, dans ce cas, à distribution asymétrique), sans topographie



de prédilection, sans signes fonctionnels d'accompagnement ;

- les lésions élémentaires, hypochromiques ou cuivrées chez le noir, érythémateuses sur peau claire, peuvent prendre plusieurs types en fonction du degré d'infiltration, du relief de leurs bords, ou de leur taille : macules, à limites très nettes, et souvent de grande taille (fig. 28.4), lésions papulonodulaires rencontrées chez l'enfant, lésions infiltrées saillantes, avec bordure papuleuse en relief et parfois, au centre, tendance à la résolution.

La surface de ces lésions planes ou saillantes est lisse, rugueuse ou squameuse et le plus souvent sèche à cause de l'anhidrose avec raréfaction ou chute totale des poils.

À proximité de la lésion et parfois de part et d'autre de celle-ci, on peut noter l'hypertrophie douloureuse à la pression du rameau cutané d'un nerf voisin (cubital, tibial, postérieur, SPE...).

Au niveau de ces lésions cutanées, les troubles de la sensibilité sont nets et constants, permettant d'affirmer cliniquement le diagnostic : déficit global de la sensibilité à tous les modes : tactile, thermique et douloureux.

Sur le plan évolutif, cette forme est caractérisée par : la relative fréquence des guérisons spontanées, la stabilité de la symptomatologie (pas de dégradation vers les formes borderline) et l'amélioration ou la résolution des lésions cutanées après traitement, avec repigmentation, repousse

des poils, tendance à la récupération de la sensibilité tactile et de la sudation, mais avec souvent persistance définitive des troubles de la sensibilité douloureuse.

**Forme lépromateuse (LL)** Les lésions dermatologiques sont de type variable. On distingue, essentiellement, des lésions planes (macules), des lésions papulo-nodulaires, un état d'infiltration diffuse du tégument.

Les macules sont différentes de celles décrites précédemment dans la forme tuberculoïde. Il s'agit ici de taches de petite taille, hypochromiques ou érythémato-cuivrées, à limites floues, nombreuses et à distribution symétrique sur l'ensemble du corps. La surface est lisse, luisante, sans modification perceptible de la sensibilité douloureuse, ni de la sudation. Elles se rencontrent le plus souvent au début de l'évolution d'une forme lépromateuse et se transformeront, en l'absence de traitement, en lésions infiltrées isolées ou diffuses décrites ci-dessous.

Les lésions papulo-nodulaires ou lépromes sont des lésions de taille allant d'une tête d'épingle ou d'un grain de mil à une noix, succédant le plus souvent aux lésions planes (fig. 28.5). Les lépromes sont dermiques ou dermo-hypodermiques, de couleur cuivrée, d'aspect luisant et gras, indolores, de consistance ferme, bien individualisés ou masqués par une infiltration diffuse du tégument et sans troubles de la sensibilité nettement objectivables à leur niveau. Ils sont en général nombreux et à distribution symétrique sur l'ensemble du corps. On peut les retrouver partout, mais ils prédominent au visage, notamment au niveau des pavillons des oreilles, et en particulier des lobes, où ils doivent être systématiquement recherchés, mais aussi au niveau du front, des arcades sourcilières (avec alopecie des sourcils), du menton, etc.

L'infiltration diffuse de la peau succède généralement au stade des macules disséminées, mais cette phase initiale a pu passer inaperçue. Les macules ont pu disparaître et, dans ce cas, le diagnostic est difficile car cette infiltration est plus palpable que visible. Il faudra examiner attentivement les extrémités (faces dorsales des pieds et des mains) qui montrent une certaine tuméfaction mais surtout les oreilles dont l'infiltration érythémato-cuivrée, diffuse, doit être considérée comme très caractéristique, de même que



Coll. Dr P. Bobin, Bordeaux

**Fig. 28.4** Macules et papules érythémateuses, cuivrées au cours d'une forme tuberculoïde de lèpre



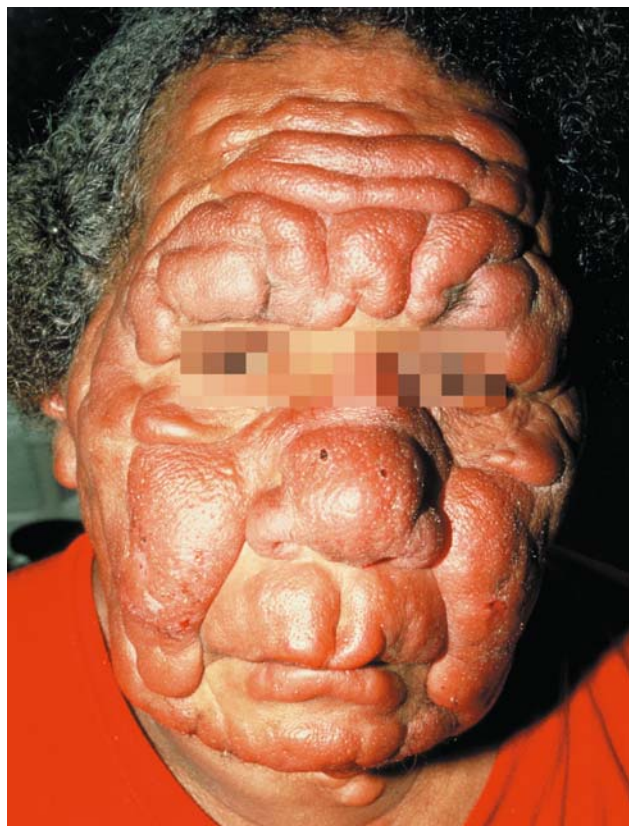
Coll. Dr P. Bobin, Bordeaux

**Fig. 28.5** Multiples lésions papulonodulaires (lépromes) de la jambe et de la main au cours d'une forme lépromateuse de lèpre



l'alopecie des sourcils. À ce stade, on note des troubles de la sensibilité superficielle conduisant à une anesthésie ou hypo-esthésie en « gant » ou en « chaussette » s'étendant progressivement dans les formes évoluées à une grande partie du corps, à l'exception toutefois des régions axillaires et du cuir chevelu.

En l'absence de traitement, et après de nombreuses années d'évolution, l'association de l'infiltration diffuse et des lèpromes aboutit à l'aspect classique, historique, du visage « léonin » que l'on rencontre encore parfois dans des régions où les malades n'ont pas la possibilité d'être reconnus et traités précocement (fig. 28.6).



Coll. Dr P. Bobin, Bordeaux

**Fig. 28.6** Visage « léonin » au cours d'une forme lépromateuse de lèpre

Les muqueuses peuvent être atteintes précocement dans l'évolution de la maladie, et en particulier la muqueuse nasale. La rhinite congestive avec obstruction nasale peut être un signe de découverte de la maladie. Elle est fortement bacillifère et présente donc un risque important de contagiosité pour l'entourage. En l'absence de traitement, les complications locorégionales aboutiront aux déformations classiques centrofaciales.

L'évolution d'une forme LL se fait, en l'absence de traitement, vers une dissémination viscérale lentement progressive.

**Formes borderline (BT, BB, BL)** Les formes de lèpre borderline sont fréquentes et les plus sévères sur le plan neurologique. Cliniquement, elles se caractérisent par l'association variable, simultanée ou successive, de signes de type TT et de type LL, traduisant ainsi une certaine instabilité

immunologique vis-à-vis de *M. leprae*.

La distinction entre les trois formes, borderline tuberculoïde (BT), borderline-borderline (BB) et borderline lépromateuse (BL), n'est pas possible sur le terrain, car elle nécessite l'appoint d'examens bacilloscopiques très fiables et d'études histopathologiques. Son intérêt est grand en revanche pour le malade sur le plan individuel, étant donné les risques de « réactions » liées à l'instabilité immunitaire vis-à-vis de *M. leprae*, et donc le risque de complications neurologiques graves que ces réactions entraînent.

La forme BB serait la plus rare, n'étant en fait qu'un passage entre BT et BL dans un sens ou dans l'autre. La forme BT prédomine en Afrique alors que la forme BL est le plus souvent rencontrée en Asie.

### Signes neurologiques : névrite lèpreuse

La gravité de la lèpre est liée en grande partie au neurotropisme de *M. leprae*. La névrite lèpreuse est quasi constante, mais son intensité est très variable : de l'atteinte isolée de nerfs dermiques se traduisant par un simple trouble de la sensibilité superficielle au niveau des lésions cutanées, aux névrites étendues avec atteinte sensitivomotrice génératrice de paralysie et d'invalidités irréversibles.

Elle peut parfois exister sans signes cutanés associés (lèpre nerveuse pure). Elle est parfois plus grave dans les formes tuberculoïdes que lépromateuses, mais elle doit surtout être particulièrement redoutée dans les formes borderline. En effet, dans ces formes instables, des réactions lèpreuses de type 1 ou de type 2 (voir plus loin) peuvent se manifester et un déséquilibre de l'état immunitaire du malade peut entraîner des névrites aiguës.

Seuls certains nerfs sont atteints. Ce sont : les nerfs dermiques, situés au niveau des lésions cutanées (leur atteinte expliquant les troubles de la sensibilité douloureuse et thermique au niveau des lésions cutanées), le plexus cervical superficiel, le nerf facial (paralysie faciale et lagophthalmie), le cubital (griffe des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> doigts) (fig. 28.7), le médian (« main de singe »), le radial (paralysie radiale), le sciatique poplité externe (steppage), le tibial postérieur (griffes d'orteils et maux perforants plantaires).

Le nombre de nerfs atteints et l'intensité de cette atteinte sont très variables. Dans les formes paucibacillaires (T, BT), un ou quelques nerfs sont atteints et de façon asymétrique. Dans les formes multibacillaires (BB, BL, LL), l'atteinte est plus diffuse, symétrique et souvent silencieuse. En revanche, en cas d'épisodes réactionnels (type 1 ou type 2), les modifications rapides de l'équilibre immunologique font que les névrites peuvent devenir hyperalgiques, et rapidement déficitaires, nécessitant des thérapeutiques urgentes médicales, voire chirurgicales.

La symptomatologie de cette multinévrite, distale, parcelaire, d'évolution asynchrone se traduit cliniquement par les signes suivants :

- une hypertrophie des nerfs périphériques cités plus haut. Cette hypertrophie est uniforme ou moniliforme. Elle est souvent indolore, mais parfois la pression du nerf est sensible, voire douloureuse. Les douleurs spontanées doivent faire évoquer une compression ou une



Coll. D. Bessis

**Fig. 28.7** Déformation en griffe cubitale secondaire à une névrite lépreuse. Les lésions hyperkératosiques palmaires sont post-traumatiques, liées à l'hypo-esthésie

- névrite « réactionnelle » ;
- un déficit sensitif qui se traduit par une hypo- ou une anesthésie dans le territoire du nerf atteint (en « manchette », en « chaussette ») ;
- un déficit moteur, source de parésie et paralysie avec amyotrophie et déformations classiques, en « griffes » (doigts) ou en « marteau » (orteils), lagophtalmie, etc.

#### Signes ostéoarticulaires

L'atteinte ostéoarticulaire, le plus souvent tardive, peut être due à une action directe de *M. leprae* au niveau des os des extrémités (mains et pieds). Mais elle est le plus souvent non spécifique et correspond aux troubles trophiques, secondaires à l'atteinte neurologique, avec ensuite aggravation au niveau des plaies négligées (surinfection, source d'ostéite ou d'ostéoarthrite) (fig. 28.8). Les radiographies osseuses objectivent les images de géode liées à l'atteinte directe de *M. leprae*, mais, le plus souvent, on constate des images non spécifiques d'ostéoporose, d'ostéolyse, des phalanges en « sucre d'orge sucé », de résorption, le tout pouvant aboutir aux classiques aspects de moignons. Au niveau des régions plantaires, on connaît la grande fréquence des maux perforants plantaires (MPP).

#### Signes ophtalmologiques

L'atteinte oculaire est plus fréquente dans la forme lépromateuse que dans la forme tuberculoïde. L'ancienneté de la maladie et son absence de traitement sont à prendre en considération : 50 % des cas après 6 ans d'évolution d'une forme T non traitée, 80 % des cas après 10 ans d'évolution d'une forme L non traitée. La cécité serait notée dans 2 à 5 % des cas traités tardivement.

Les principales lésions rencontrées dans des cas de lèpre ancienne non traitée sont les suivantes : alopecie des sourcils, madarosis, blépharochalasis, paralysie de l'orbiculaire, dacryocystite, épisclérite, atteinte de la cornée (anesthésie, kératite sous-épithéliale, kératite interstitielle, kératite neuroparalytique, kératite lagophtalmique), iridocyclite (l'association de kératite et d'uvéite réalisant la segmentite



Coll. Dr P. Bobin, Bordeaux

**Fig. 28.8** Atteinte ostéoarticulaire sévère des pieds secondaire à une névrite lépreuse

antérieure de pronostic visuel sévère).

#### Signes ORL

Ils sont fréquents et seraient retrouvés dans 80 % des formes L traitées tardivement, ce qui n'a rien d'étonnant quand on sait que la muqueuse nasale des malades multibacillaires héberge de nombreux bacilles et que cette localisation est, on l'a vu, source de contagion.

Au niveau du nez, après un début par une rhinite séreuse, l'évolution se fera, en l'absence de traitement spécifique, vers une *rhinite atrophique*. Dans les cas les plus évolués, le cartilage et les os propres du nez peuvent se résorber et donner les classiques déformations de nez en « lorgnette », en « selle », en « bouledogue » (stigmata bien connus). Au niveau de la cavité buccale, les lépromes peuvent s'ulcérer et laisser des cicatrices fibreuses. Au niveau laryngé, l'atteinte est fréquente. La *dysphonie* avec raucité est bien connue chez les vieux lépreux.

#### Signes viscéraux<sup>9</sup>

La lèpre, véritable maladie de système avec dissémination de l'agent pathogène et réaction immunologique de l'hôte, peut, en dehors des localisations habituelles dermatologique, neurologique, ostéoarticulaire et sensorielle, atteindre d'autres organes.

Les atteintes viscérales de la lèpre sont connues depuis longtemps. Le plus souvent, ces lésions se manifestent tardivement chez des lépreux multibacillaires non traités, ou traités de façon inadéquate et, actuellement, avec le développement de la polychimiothérapie, elles ont beaucoup perdu de leur intérêt. Elles méritent cependant d'être connues, car elles peuvent encore se rencontrer chez des malades multibacillaires recevant tardivement la polychimiothérapie ou présentant des épisodes réactionnels de type 2, récidivants, négligés ou insuffisamment traités.

Ces atteintes viscérales ne sont pas liées directement à la multiplication de *M. leprae*. Leur pathogénie est variable, relevant des mécanismes suivants : granulomes lépreux se développant dans certains viscères de malades multibacil-



laïques anciens et non traités, vascularite secondaire à un phénomène d'Arthus par précipitation de complexes immuns circulants dans certaines réactions de type 2 (ENL), amylose secondaire pouvant, à long terme et en l'absence de traitement adéquat, se développer dans certains viscères dont l'atteinte relève d'une des deux causes précédentes. Les organes les plus souvent atteints sont : les ganglions lymphatiques (adénopathies), l'appareil épидидymotesticulaire (orchi-épididymite, gynécomastie), le foie, les surrénales, le rein (glomérulo-néphrite due à une vascularite à immuns complexes circulants ou amylose secondaire).



## États réactionnels<sup>3,10</sup>

Dans l'évolution d'une lèpre, les perturbations de l'équilibre immunologique peuvent se manifester et provoquer alors des complications appelées « Réactions ».

On distingue :

- les réactions de type 1 de Jopling, dues à une modification de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *M. leprae* ;
- les réactions de type 2 de Jopling, en rapport avec un déséquilibre de l'immunité humorale et la formation de complexes immuns circulants.

Dans ces deux types de réactions, on a montré qu'une cytokine (TNF- $\alpha$ ) était produite en quantité importante. Ce médiateur pourrait jouer un rôle dans les lésions tissulaires et les signes cliniques qu'elles entraînent.

### Réaction de type 1

Les modifications de l'équilibre immunologique vis-à-vis de *M. leprae* peuvent se faire : soit dans le sens d'une augmentation de l'immunité à médiation cellulaire (*upgrading reaction*) : c'est la réaction d'inversion ou réaction reverse, soit dans le sens d'une diminution de cette immunité (*downgrading reaction*) : c'est la réaction de dégradation.

**Réaction reverse** Ce type de réaction se rencontre chez des patients interpolaires, au statut immunologique instable, essentiellement BT, BB ou BL, à l'occasion d'une augmentation de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *M. leprae*. Ils vont donc ainsi évoluer sur le « spectre » de la maladie et s'orienter vers le pôle tuberculoïde. Mais, cette modification immunitaire, théoriquement favorable, va entraîner, le plus souvent, une réaction d'hypersensibilité retardée et se traduire ainsi cliniquement de façon péjorative.

Les circonstances d'apparition sont variables : parfois spontanément, avant tout traitement antibactérien, le plus souvent au cours de la polychimiothérapie, parfois tardivement, plusieurs années après l'arrêt de la polychimiothérapie. Certains facteurs peuvent être considérés comme favorisants : grossesse, infections intercurrentes, tuberculose, vaccination, stress psychologique, intervention chirurgicale, etc.

Cliniquement, les symptômes sont essentiellement cutanés et neurologiques.

Sur le plan dermatologique, la réaction reverse se manifeste par une exacerbation des lésions cutanées. Elles deviennent



**Fig. 28.9** Plaque érythémateuse, brun cuivré, d'aspect érysipéloïde au cours d'une réaction reverse de lèpre

plus érythémateuses, voire violacées sur peau claire, brun cuivré sur peau noire, prenant parfois un aspect érysipéloïde (fig. 28.9). En cas de réaction sévère, les lésions très inflammatoires peuvent s'ulcérer superficiellement.

Les signes neurologiques font toute la gravité de ces réactions. Rarement absents, ils accompagnent les lésions cutanées, ou peuvent même se voir isolément. Ils se traduisent soit par une simple hypertrophie douloureuse des nerfs habituellement atteints dans la lèpre (cubital, médian, SPE, etc.), soit par une véritable névrite hypertrophique déficitaire pouvant entraîner rapidement une paralysie irréversible. La douleur au niveau des nerfs peut être absente, et n'être révélée que par la palpation de ceux-ci, mais souvent elle est présente, spontanée et importante.

L'examen bacilloscopique objective un IB identique ou inférieur à celui des lésions préexistantes. Il sera négatif dans les formes BT.

L'évolution est variable. En l'absence de traitement, les symptômes persistent pendant des mois ou années, ou réapparaissent après des phases de rémission spontanée. Avec un traitement adapté (corticothérapie), l'évolution est en général rapidement favorable, mais ce traitement devra être poursuivi très longtemps pour éviter les récurrences, fréquentes chez ces sujets dont l'immunité cellulaire vis-à-vis de *M. leprae* reste toujours instable.

**Réaction de dégradation** Il s'agit, dans ce cas, d'une évolution vers le pôle lépromateux de patients interpolaires non traités ou traités de façon inadéquate et dont le système de défense immunitaire contre *M. leprae* s'est progressivement déprimé. Sa survenue est favorisée par des maladies intercurrentes ou un état de dénutrition. Cliniquement, elle se manifeste par une aggravation des signes cutanés et neurologiques. L'examen bacilloscopique objective un IB de 2+ à 6+ (augmentation par rapport aux IB précédents). L'évolution, en l'absence de traitement spécifique, se fait en direction du pôle lépromateux.

### Réaction de type 2

Ce type de réaction se rencontre essentiellement dans les

formes LL et, rarement, dans les formes BL.

Le mécanisme physiopathologique est différent de celui évoqué dans les réactions de type 1. Il s'agirait d'une manifestation d'hypersensibilité en rapport avec la présence de complexes immuns, entraînant des réactions de type phénomène d'Arthus ou maladie sérique.

Cette réaction est fréquente : elle serait rencontrée dans 50 % des formes LL. Elle survient le plus souvent au cours du traitement (au début ou après de nombreux mois).

Son apparition peut être favorisée par une grossesse, la puberté, une affection intercurrente, une vaccination, un choc psychologique, une intervention chirurgicale...

Sur le plan terminologique, cette réaction est couramment appelée érythème noueux lépreux (ENL).

Cliniquement, cette réaction de type 2 se manifeste par les signes suivants :

- des signes généraux, rarement absents, d'intensité variable, allant parfois jusqu'à une altération importante de l'état général, avec prostration et hyperthermie. Le plus souvent, on note de la fièvre, une asthénie, des céphalées, des algies diffuses, des arthralgies ;
- des signes dermatologiques quasi constants qui permettent d'affirmer le diagnostic. Il s'agit de papules de 2 à 5 mm de diamètre ou le plus souvent de nodules dermo-hypodermiques (nouures) de la taille d'un pois à celle d'une noix, présentant tous les signes de l'inflammation. Ces lésions superficielles ou plus enchâssées (pouvant parfois être plus palpables que visibles) apparaissent assez rapidement après quelques heures ou quelques jours de signes généraux (fièvre, asthénie) et vont se localiser sur le visage ou les membres (fig. 28.10) ;
- des signes neurologiques au niveau des nerfs habituellement atteints dans la lèpre, à type de névrite hypertrophique avec risque évolutif vers un déficit sensitivo-moteur ;
- des signes viscéraux qui peuvent aussi apparaître isolément comme « équivalents réactionnels » : ophtalmologiques, ostéoarticulaires, ORL, ganglionnaires, génitaux, rénaux (glomérulonéphrite et risque d'évolution progressive vers une insuffisance rénale chronique, amylose).



### Formes particulières

#### Lèpre nerveuse pure

Elle correspond aux cas d'atteinte névritique lépreuse isolée, sans signe dermatologique cliniquement décelable.

Elle est considérée comme rare (1 % environ de l'ensemble des cas de lèpre), mais cette fréquence est peut-être sous-estimée car des formes mineures d'atteinte neurologique peuvent échapper à un examen clinique si celui-ci n'est pas orienté. Elle semblerait plus fréquente en Inde qu'en Afrique.

#### Lèpre de Lucio

Elle n'est pas rencontrée en Afrique, mais en Amérique centrale et du Sud. Elle est, au début, de diagnostic difficile, car elle se traduit par une infiltration diffuse homogène de



Coll. Dr P. Bobin, Bordeaux

**Fig. 28.10** Érythème noueux lépreux au cours d'une réaction de type 2

tout le revêtement cutané, sans lésions papulo-nodulaires associées. Au niveau du visage, le tableau peut être celui d'un myxoedème.

#### Forme hystéroïde

Il s'agit d'une forme rare qui peut se rencontrer chez des patients LL non traités ou rechutant après une monothérapie de longue durée par la dapsone. Elle se manifeste par des lésions papuleuses ou nodulaires d'aspect différent de celles de la forme LL ou BL. Ce sont des lésions hémisphériques, ou ovalaires de la taille d'un pois, érythémateuses ou cuivrées avec des bords bien définis. Le diagnostic, évoqué cliniquement, est confirmé par l'examen histopathologique.



### Lèpre et VIH

Il n'y a pas actuellement de preuves formelles que le VIH puisse avoir une incidence sur la fréquence ou l'évolution de la lèpre ni, qu'à l'inverse, *M. leprae* puisse jouer un rôle favorisant dans les affections à VIH, mais il faut rester très vigilant, car la prévalence des affections à VIH ne cesse de progresser dans les pays en développement.





## Examens complémentaires

La confirmation du diagnostic de la lèpre, et le classement de la forme de lèpre selon la classification de Ridley-Jopling font appel à trois catégories d'examens paracliniques : bactériologique, histopathologique et immunologique.

### Examen bactériologique

**Examen direct** Les prélèvements se font par incision superficielle des lésions cutanées au bistouri et étalement sur lame de la « pulpe » tissulaire. Par ailleurs, la recherche de *M. leprae* dans le mucus nasal se fera après mouchage sur feuille de cellophane. Après coloration de Ziehl-Neelsen, ou de Fite-Faraco, les lames sont examinées au microscope pour évaluer l'indice bactériologique (IB) et l'indice morphologique (IM) :

- l'indice bactériologique (IB) est déterminé par le nombre de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR), en tenant compte du nombre de champs microscopiques explorés (échelle logarithmique de Ridley). Il varie entre 0 et 6+, en fonction du nombre de bacilles par champ ;
- l'indice morphologique (IM) permet d'apprécier le pourcentage de formes uniformément colorées, et considérées comme viables. Selon les cas, cet IM varierait entre 0 et 30 %, mais, en pratique, cet examen n'est plus réalisé car il est considéré comme trop aléatoire, trop subjectif, et difficile à standardiser. Il n'est plus utilisé que dans des services spécialisés, dans le cadre de la recherche.

Seul l'IB est utilisé, mais en sachant évidemment que l'on comptabilise à la fois des germes viables et des germes tués, et en sachant aussi que même avec un traitement efficace comme la polychimiothérapie, l'élimination de l'organisme des « cadavres » de *M. leprae* est lente. On estime que la diminution de l'IB d'un malade sous polychimiothérapie se ferait au rythme de 1+ par an en moyenne. Un traitement plus long et à posologie plus forte que la classique polychimiothérapie préconisée par l'OMS ne permet pas d'accélérer la négativation de cet IB.

En pratique, sur le terrain, cet IB est important puisque c'est lui qui permet de classer les malades de façon « opérationnelle » en paucibacillaires (IB = 0) et multibacillaires (IB ≥ 1+). De façon schématique, les paucibacillaires correspondent aux formes I, TT et BT et les multibacillaires aux formes BB, BL et LL.

**Inoculation à la souris** L'inoculation à la souris, selon la méthode de Shepard, permet d'apprécier la viabilité de *M. leprae*, ainsi que sa sensibilité aux différents antibiotiques. Cependant, la technique est longue, fastidieuse et nécessite des équipes entraînées. Les résultats ne sont disponibles qu'au bout de 6 à 12 mois. Pour toutes ces raisons, cette méthode n'est plus pratiquée que par certains laboratoires de référence, orientés sur la recherche (essais thérapeutiques en particulier).

**Réaction de polymérase en chaîne (PCR)** La PCR a fait naître de grands espoirs dans le domaine du diagnostic microbiologique, mais, outre que la technique est encore longue et complexe, elle connaît d'importantes limites au

plan sensibilité et spécificité. Et pourtant, il serait intéressant de disposer d'une méthode de détection fine de *M. leprae* dans les lèpres paucibacillaires et, pourquoi pas, dans les lèpres « infection ».

En revanche, la PCR est utilisable, non pas en routine sur le terrain, mais dans les laboratoires de référence, pour détecter une résistance de *M. leprae* à la rifampicine et pour détecter *M. leprae* dans des nerfs biopsiés<sup>11</sup>.

### Examen histopathologique

Il permet de confirmer le diagnostic de lèpre, évoqué cliniquement, et surtout de situer le malade sur le « spectre » de Ridley et Jopling.

La coloration de Ziehl permettra de visualiser les BAAR au sein des lésions histologiques et de déterminer l'indice bactériologique (IB) utilisant la même échelle (Ridley) que pour l'examen direct.

Les aspects histopathologiques seront les suivants :

- dans la forme I, l'image est souvent peu caractéristique (image de dermite chronique non spécifique). En revanche, l'aspect sera très évocateur, si l'infiltrat lymphocytaire a une topographie périannexielle (pilaire et sudoripare) et surtout s'il y a une atteinte des petits nerfs dermiques ;
- dans la forme tuberculoïde (TT) (fig. 28.11), l'aspect est en revanche très caractéristique : atrophie épidermique, aspect rectiligne de la jonction dermo-épidermique, diminution de la charge en mélanine de la basale, dans le derme granulome tuberculoïde (cellules épithélioïdes bien différenciées, groupées en follicules avec quelques cellules de Langhans, entourées d'un infiltrat lymphocytaire). La topographie périannexielle est préférentielle avec destruction progressive des annexes pilosébacés et sudoripares. L'atteinte des filets nerveux dermiques est constante (hypertrophies ou détruits). On ne met pas en évidence de *M. leprae* ;
- dans la forme lépromateuse (LL) (fig. 28.12) : l'aspect est le suivant : une bande sous-épidermique claire (de Unna), un granulome dermique constitué d'histiocytes en transformation macrophagique dont la forme la plus évoluée et la plus caractéristique est la cellule de Vir-

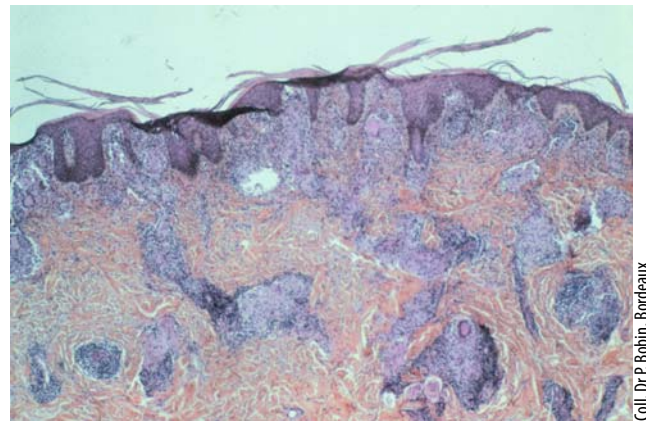


**Fig. 28.11** Histologie d'une forme tuberculoïde de lèpre : granulome tuberculoïde grignotant la membrane basale

Coll. Dr P. Bobin, Bordeaux

chow (cellule spumeuse, avec surcharge lipidique). L' IB est positif, entre 5 et 6+. Les bacilles sont isolés et/ou en « globi » ;

- dans les formes interpolaires (BT, BB, BL), les aspects sont proches de TT pour la forme BT, avec respect de la basale épidermique, et existence d'une mince zone claire sous-épidermique. La forme BB, instable, est rarement observée. Les cellules épithélioïdes du granulome ne s'organisent pas en follicules. Il n'y a jamais de cellules de Langhans. Les lymphocytes sont peu nombreux. Dans la forme BL, le granulome dermique, séparé de l'épiderme par la bande de Unna, est fait de macrophages spumeux, avec parfois des cellules épithélioïdes, et associé à un infiltrat lymphoïde dense. Dans ces trois formes, l'IB varie selon les cas de 0 (BT) à 4+ (BL) ;
- dans la réaction reverse, on constate un œdème dermique, une augmentation du nombre des lymphocytes, de cellules épithélioïdes voire, de cellules géantes de Langhans ;
- dans la réaction de type 2 (ENL), il s'agit d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles, avec microabcès associé à une vascularite aiguë leucocytoclasique (endothélite, nécrose fibrinoïde, parfois thromboses).

Examens immunologiques

**Intradermoréaction à la lépromine de Mitsuda** Elle consiste à injecter en intradermique 0,1 ml d'une suspension de *M. leprae* tués, la lecture se faisant entre la troisième et la quatrième semaine. Elle est positive, voire parfois phlycténulaire dans les formes T et BT, négative dans les formes L, variable dans les formes interpolaires. Elle a été beaucoup utilisée comme témoin de la réponse immunitaire à médiation cellulaire contre *M. leprae*, mais on considère actuellement qu'elle ne présente plus vraiment d'intérêt car elle manque de spécificité (elle est trouvée positive chez la majorité d'adultes vivant dans des régions indemnes de lèpre, ou chez des sujets vaccinés par le BCG ou aux antécédents de tuberculose). On estime qu'elle n'est pas indispensable au classement d'un malade en rou-

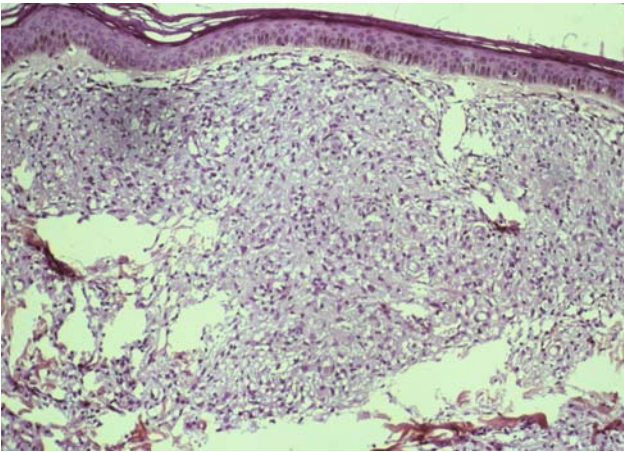


Fig. 28.12 Histologie d'une forme lépromateuse de lèpre : granulome histiocyttaire respectant une bande claire sous-épidermique

tine et qu'elle doit être réservée aux programmes de recherche comme élément complémentaire d'appréciation du niveau de réponse immunitaire à médiation cellulaire : par exemple dans les états réactionnels ou dans l'évaluation des essais de vaccination.

**Détection d'antigène PGL<sub>1</sub> et des anticorps anti-PGL<sub>1</sub>** Parmi les nombreux antigènes de *M. leprae* isolés, le seul qui a retenu l'attention, car considéré comme vraiment spécifique de *M. leprae*, est le phénolglycolipide 1 (PGL<sub>1</sub>). On peut détecter l'AG PGL<sub>1</sub> dans le sang et les urines des malades, et un test Elisa permet de mesurer chez des malades multibacillaires les taux sériques d'anticorps anti-PGL<sub>1</sub> (de type IgM). On pensait, avec ces épreuves sérologiques d'évaluation de la réponse immunitaire humorale, disposer de moyens de diagnostic de la lèpre infection, et de méthodes d'évaluation du risque de pathogénicité chez les sujets contacts de lépreux multibacillaires, mais, en fait, bien que la spécificité soit bonne, sa sensibilité est insuffisante pour être utilisée au plan diagnostique.

Traitement 3,12-14

Traitement spécifique

Entre les années 1940 et 1970, le traitement de la lèpre a reposé essentiellement sur la monothérapie à la dapsone (sulfone), avec des durées variant de 5 ans dans les formes paucibacillaires, à toute la vie dans les formes multibacillaires. Toutefois, à partir des années 1970, on a constaté que les rechutes étaient de plus en plus fréquentes, et le développement de souches résistantes à la dapsone a été prouvé avec une fréquence dramatique (40 à 70 % selon les régions). Il était urgent de trouver une parade. Heureusement, on découvrait dans les années 1970 l'extraordinaire efficacité de la rifampicine sur *M. leprae*, mais pour ne pas connaître avec de nouveaux médicaments les problèmes que l'on avait eus avec la dapsone, l'OMS a fait des recommandations très précises concernant la stratégie à adopter pour éviter la sélection de mutants résistants : c'est ainsi qu'est né le concept de *polychimiothérapie*, recommandé depuis le début des années 1980. L'association de plusieurs antibiotiques efficaces sur *M. leprae* empêche la sélection de mutants résistants. Les trois médicaments constitutifs de cette polychimiothérapie sont bactéricides, mais à des degrés divers : le plus efficace, et de loin, est la rifampicine (une dose de 600 mg de rifampicine tue 99,99 % des bacilles de la lèpre). C'est vraiment

Tableau 28.3 Schémas standard de traitement préconisés par l'OMS

| Lèpre paucibacillaire                  |                 |  |
|----------------------------------------|-----------------|--|
| Rifampicine 600 mg/mois (supervisé)    | Pendant 6 mois  |  |
| Dapsone : 100 mg/j (autoadministré)    |                 |  |
| Lèpre multibacillaire                  |                 |  |
| Rifampicine : 600 mg/mois (supervisé)  | Pendant 12 mois |  |
| Clofazimine : 150 mg/mois (supervisé)  |                 |  |
| Clofazimine : 50 mg/j (autoadministré) |                 |  |
| Dapsone : 100 mg/j (autoadministré)    |                 |  |

le maître-médicament. Les deux autres sont moins bactéricides, mais seront efficaces contre les souches spontanément résistantes à la rifampicine : se sont la classique *dapsone* (il faut 100 mg/j  $\times$  180 j pour tuer 99,9 % des *M. leprae*), et la *clofazimine* (efficacité voisine de celle de la dapsone). Dans les pays d'endémie, les schémas standard préconisés par l'OMS depuis fin 1997 sont présentés dans le [tableau 28.3](#) (chez l'adulte).

La posologie est, comme on le voit, mensuelle pour la rifampicine. Les experts de l'OMS ont retenu cette périodicité sur des critères d'efficacité en termes de risque de rechutes et des critères de faisabilité sur le terrain. La durée totale pour les multibacillaires est de 12 mois au lieu de 24, comme précédemment.

Dans les pays industrialisés, la posologie quotidienne de rifampicine continue à être utilisée, associée à dapsone + clofazimine, pendant une durée qui dépasse parfois celle recommandée par l'OMS, certains auteurs préconisant de poursuivre la polychimiothérapie dans les formes multibacillaires, jusqu'à négativation de l'IB (soit de 2 à 6 ans selon le taux d'IB de départ).

On dispose donc d'un traitement spécifique efficace avec un risque de rechute faible (< 1 %).

Malgré l'efficacité de cette polychimiothérapie, d'autres antibiotiques ont été testés pour disposer d'un plus grand choix, en cas de développement ultérieur de résistance à la rifampicine, et aussi, pour rechercher de nouvelles associations médicamenteuses permettant de raccourcir la durée des traitements, considérée encore comme trop longue.

Ceux qui se sont révélés efficaces sont les suivants :

- parmi les quinolones : ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin et moxifloxacin ;
- parmi les cyclines : minocycline ;
- parmi les macrolides : clarithromycine ;
- parmi les dérivés de la rifamycine : rifapentine.

De nouveaux schémas associant rifampicine et un ou plusieurs de ces médicaments sont à l'étude et sont prometteurs, tels :

- rifampicine 600 mg + ofloxacin 400 mg + minocycline 100 mg (ROM), 1 fois par mois pendant 6 mois pour les paucibacillaires et pendant 12 mois pour les multibacillaires ;
- ou le même (ROM) en prise unique dans les formes paucibacillaires à lésion cutanée unique caractéristique ;
- ou rifapentine + moxifloxacin + minocycline PMM (en cours d'essai clinique).

Dans les rares cas de résistance à la rifampicine des formes multibacillaires, on peut préconiser le schéma suivant : ofloxacin 400 mg + clarithromycine 500 mg + minocycline 100 mg + clofazimine 100 mg, tous les jours pendant 3 mois, puis clarithromycine 500 mg + minocycline 100 mg + clofazimine pendant les 6 mois qui suivent.

### Traitement des états réactionnels

Ces réactions doivent être considérées comme des urgences, car les modifications immunologiques, parfois brutales, peuvent entraîner des complications neurologiques et sensorielles sévères.

Dans la *réaction reverse* avec signes névritiques, qu'elle soit précoce ou tardive, on conseillera : le repos, l'immobilisation du membre correspondant au nerf atteint et, en urgence, une corticothérapie générale à la dose de 1 mg/kg/j de prednisone. Si, au bout de 5 à 6 jours, l'atteinte névritique ne régresse pas, une intervention chirurgicale de libération du nerf atteint est indiquée. La corticothérapie doit être poursuivie, après amélioration clinique, à la posologie initiale pendant 2 à 3 semaines. Puis, elle devra ensuite être très lentement dégressive, avec une diminution de l'ordre de 2,5 mg/semaine, pour une durée totale de traitement de 5 à 8 mois. Ce schéma n'est donné qu'à titre indicatif, car chaque cas est un cas particulier, mais il faut savoir que, chez un malade « réactionnel », la vigilance est de rigueur car, en l'absence de corticothérapie (voire de chirurgie) adéquate et rapide, les séquelles des névrites peuvent être irrécupérables.

Dans la réaction reverse sans signes neurologiques (simple exacerbation des signes cutanés), on peut se contenter de traitements sédatifs et antalgiques simples (salicylés-paracétamol) associés au repos, mais, bien sûr, la corticothérapie sera prescrite au moindre symptôme neurologique.

Dans la *réaction de type 2* (ENL), avec ses risques névritiques, sensoriels, voire viscéraux, le médicament de choix est la thalidomide, mais les risques de tératogénicité et les difficultés d'approvisionnement en limitent considérablement l'utilisation. Ce médicament doit être strictement contre-indiqué chez la femme en période d'activité génitale, même avec une contraception, étant donné les interactions entre rifampicine et œstrogénostatifs. En dehors de cette complication majeure, la thalidomide présente d'autres inconvénients dont le plus sévère, en cas d'utilisation prolongée, est une neuropathie sensitive. La posologie est de 400 mg/j en 2 prises. L'amélioration est généralement rapide et la posologie doit être diminuée pour éviter des doses trop fortes et les complications iatrogènes. À l'arrêt de la poussée, il faut poursuivre une posologie d'entretien, lentement dégressive (100 mg/j, puis 50 mg/j, puis 50 mg/tous les 2 jours, puis toutes les semaines...), car les risques de récurrences (voire de poussées subintrantes) sont grands. Il faut préciser que ce traitement n'est pas utilisable dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la lèpre, car ce médicament n'est disponible que dans de rares services spécialisés de référence.

En l'absence de thalidomide (contre-indication ou non disponibilité), le traitement d'un ENL sera, dans les poussées de faible intensité, repos et anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais, au moindre signe neurologique, la corticothérapie sera utilisée, en sachant que, si les poussées d'ENL devenaient fréquentes, les risques de corticodépendance ne sont pas négligeables. Il faudra donc, là aussi, des posologies très lentement dégressives. La clofazimine à dose de 300 mg/j aurait une certaine efficacité (action anti-inflammatoire) et pourrait permettre de diminuer les doses de corticothérapie.

Certains auteurs ont préconisé aussi dans ce cas la pentoxifyline (Torental).



### Traitement chirurgical

Il concerne les complications neurologiques de la lèpre : soit intervention au niveau du nerf lui-même, soit interventions sur les complications des névrites (paralysie, troubles trophiques).

**Intervention sur le nerf** On l'a vu précédemment (névrite réactionnelle), en cas de non-amélioration au 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> jour de corticothérapie dans les réactions reverses avec gros nerf inflammatoire, douloureux, déficitaire, l'indication chirurgicale est impérative : décompression externe par ouverture des canaux ostéofibreux, et incision longitudinale d'une gaine nerveuse épaissie (épineurotomie). Les nerfs pouvant être atteints sont les suivants : cubital au coude, médian au canal carpien, SPE au col du péroné, tibial postérieur en région rétromalléolaire.

- La *chirurgie palliative* essaie de restaurer l'essentiel des mouvements perturbés ou perdus. Au niveau des mains, c'est la correction des griffes par transferts tendineux, raccourcissements capsulaires, arthrodèses. Au niveau des membres inférieurs, la correction du step-page se fait par transposition antérieure de muscles postérieurs (non concernés par la neuropathie lépreuse) : transfert du jambier postérieur et du fléchisseur commun des orteils sur le jambier antérieur, et les extenseurs des orteils et du gros orteil (opération de Carayon). Une arthrodèse de la cheville peut être associée. Par ailleurs, des corrections chirurgicales des griffes des orteils peuvent également être indiquées. Au niveau du visage, la chirurgie plastique corrige les déformations ostéocartilagineuses (pyramide nasale) et, en cas de lagophthalmie, la blépharoraphie partielle, ou la réanimation palpébrale par transfert musculo-aponévrotique temporal (opération de Gillies) seront proposées.
- La *chirurgie de « régularisation » et de « propreté »* s'adresse aux séquelles de lèpre avec troubles neurotrophiques (maux perforants plantaires, ostéoarthrite des extrémités, ostéolyse des phalanges) : amputations, drainage de suppurations, greffes, associés à des soins locaux quotidiens.

Ces traitements chirurgicaux vont de pair avec une éducation sanitaire des malades pour la prévention des récurrences des maux perforants plantaires en particulier (soins quotidiens de la peau, semelles et chaussures orthopédiques, etc.). Il existe un programme de prise en charge de prévention des invalidités et de rééducation physique appelé PIRP.

### Prophylaxie

- L'*isolement* est, bien sûr, absolument inutile, puisque les paucibacillaires ne sont pas contagieux, et les multibacillaires ne le sont plus après une prise de 600 mg de rifampicine.
- La *chimio-prophylaxie* médicamenteuse chez les sujets vivant en pays d'endémie est formellement à proscrire. En effet, il n'est pas possible d'envisager, pour un risque pathogène aussi faible, une prise médicamenteuse de rifampicine à vie. D'autant plus que certains essais n'ont pas fait preuve de l'efficacité d'une telle méthode et

qu'en outre, les risques de développement de résistance de *M. leprae* sont grands dans les monothérapies.

- La *vaccination* par le BCG seul semble aussi efficace pour se prémunir contre la lèpre que le BCG associé à des *M. leprae* tués. Les conclusions actuelles seraient les suivantes : l'effet protecteur du BCG varie selon les pays, mais serait en moyenne de 50 % essentiellement contre les formes paucibacillaires, mais peut être même également contre les formes multibacillaires. La vaccination faite avant l'âge de 15 ans, et la revaccination amélioreraient cette prévention.

### Lutte antilépreuse<sup>15</sup>

Dans les pays d'endémie, les programmes nationaux appliquent les recommandations faites par l'OMS concernant la détection, la polychimiothérapie, le dépistage des réactions, la prévention et la prise en charge des infirmités. Ces recommandations tiennent compte des réalités « de terrain », mais aussi des évaluations de l'efficacité de la polychimiothérapie, avec maintenant plus de 10 ans de recul. Après détection, faite au niveau périphérique, les infirmiers spécialistes de la lèpre confirment le diagnostic et classent les malades en deux catégories : paucibacillaires et multibacillaires.

Cette catégorisation « opérationnelle » préconisée par l'OMS est fondée sur l'examen bacilloscopique et tient compte du résultat de l'indice bactériologique (IB) : IB 0 = forme paucibacillaire ; IB  $\geq 1+$  = forme multibacillaire.

L'intérêt est la facilité sur le terrain (si les examens bacilloscopiques sont réalisables). Cette distinction est importante puisqu'elle détermine le type de polychimiothérapie à appliquer (6 mois dans les paucibacillaires et 12 mois dans les multibacillaires), mais elle nécessite l'intervention d'un laborantin « bacilloscopiste » et les résultats ne sont souvent pas très fiables. L'OMS tenant compte de cette carence souvent constatée, a récemment préconisé une nouvelle classification purement clinique et fondée sur le comptage des lésions cutanées de lèpre. Cette classification est la suivante :

- 1 seule lésion (S pour « *single lesion* ») : traitement minute rifampicine-ofloxacin-minocycline (ROM) ;
- 1 à 4 lésions (paucibacillaire) : 6 mois de polychimiothérapie ;
- 5 lésions et plus (multibacillaire) : 12 mois de polychimiothérapie.

### Conclusion

Globalement, on peut penser que cette stratégie fondée sur la polychimiothérapie est efficace.

Mais un indicateur est inquiétant, c'est le taux de détection des nouveaux cas qui reste stable depuis de nombreuses années et qui témoigne donc d'un « réservoir » infectieux relativement important. Le moindre relâchement dans la vigilance des personnels chargés de la lutte contre la lèpre risquerait de faire remonter, dans les 10 à 20 ans à venir, les courbes de prévalence.



Enfin, il ne faut pas oublier les infirmes de la lèpre, les porteurs de ces stigmates qui, depuis des millénaires, véhiculent l'image négative de cette maladie. Leur prise en

charge doit se faire en tenant compte de leur réinsertion socioprofessionnelle tout en poursuivant la lutte contre les préjugés et tabous entourant encore cette maladie.



- 1 Rapport du Forum technique de l'Association internationale de la lèpre. Paris 25-28 février 2002. 14. Bull de l'ALLF, juill. 2002.
- 2 WHO. Global leprosy situation. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 ; **81**:309-316.
- 3 Bobin P. Lèpre. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris) Maladies infectieuses* 8-038-F-10, 1999, 17 p.
- 4 Cole S. The genome of *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993 ; **62**:122-125.
- 5 Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001 ; **409**: 1007-1011.
- 6 Alcais A, Abel L. Identification du gène de susceptibilité à la lèpre per se. A. Bulletin de l'ALLF 2004 ; 15 juillet 2004 ; 16-18.
- 7 Mira MT, Alcais A, Nguyen VT et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 2004 ; **427**:636-640.
- 8 Bobin P. Les différentes formes de la lèpre. In : Sansarricq H, ed. La Lèpre. Paris : Ellipses ; 1995. p. 74-84.
- 9 Bobin P. Atteintes viscérales dans la lèpre. In : Sansarricq H, ed. La Lèpre. Paris : Ellipses ; 1995. p. 134-136.
- 10 Flageul B, Vignon-Pennamen MD, Wallach D et al. Les réactions de réversion tardives au cours de la lèpre. *Acta Leprol* 1990 ; **7**:109-117.
- 11 Honore N, Perrani E, Telenti A et al. A simple and rapid technique for the detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993 ; **61**:600-604.
- 12 Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras CC et al. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1990 ; **58**:281-295.
- 13 Grosset J. Traitement antibactérien de la lèpre. In : Sansarricq H, ed. La Lèpre. Paris : Ellipses ; 1995. p. 226-244.
- 14 Ji B, Perani EG, Petinom C, Grosset JH. Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; **40**: 393-399.
- 15 World Health Organisation. Report on sixth meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy. WHO 2004. Genève.



# 29

## Mycobactérioses atypiques

Jean-Luc Schmutz

**Classification** 29-1

**Épidémiologie** 29-1

**Bactériologie. Diagnostic** 29-2

**Aspects cliniques** 29-2

Infections cutanées à *M. marinum* 29-2

Infections à *M. fortuitum* et *M. chelonae* 29-3

Infections à *M. avium* intracellulaire 29-4

Infections à *M. ulcerans* : ulcère de Buruli 29-4

*M. kansasii* 29-5

*M. smegmatis* 29-5

Autres mycobactéries atypiques 29-5

**Conclusion** 29-5

**Références** 29-6

Les mycobactérioses atypiques (MA) sont des bacilles acido-alcoolo-résistants appartenant au genre *Mycobacterium* qui englobe également les bacilles tuberculeux (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* et BCG) et le bacille de Hansen de la lèpre. La fréquence de ces dernières infections est en nette diminution au contraire des MA, ou mycobactéries non tuberculeuses (MOTT, *Mycobacteria Other Than Tuberculosis* des Anglo-Saxons) longtemps considérées chez l'homme comme uniquement saprophytes ou commensales. Au cours de ces vingt dernières années a été constatée une augmentation d'incidence des infections à MA en rapport avec l'épidémie de SIDA et l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives. Dans de larges séries, les infections à MA représentent 15 % du nombre total de bacilles alcoolo-acido-résistants (BAAR) (85 % correspondant à *M. tuberculosis*). En Espagne, l'incidence des infections à MA représente 0,64 à 2,29 % de l'ensemble des infections mycobactériennes<sup>1</sup>. Leur identification difficile et leur réponse variable au traitement antibiotique posent régulièrement des problèmes aux cliniciens.



### Classification

Leur classification est en perpétuelle évolution du fait de l'identification de nouvelles espèces. La classification de Runyon (1959) est toujours utilisée ; elle est fondée sur la pigmentation des colonies avant et après photo-induction et la vitesse de croissance (tableau 29.1) :

- synthèse d'un pigment à la lumière (groupe I : MA photochromogènes) et à l'obscurité (groupe II : MA scotochromogènes) ou absence de pigmentation (groupe III : MA achromogènes) ;
- croissance rapide en moins de 7 jours (groupe IV).

La classification de Wolinsky, plus récente, qui sépare les espèces pathogènes des non pathogènes, est discutable devant la multiplication de mycobactérioses opportunistes<sup>2</sup>.



### Épidémiologie

Les MA sont des bacilles opportunistes ubiquitaires qui ont été isolés de l'eau (eau naturelle, salée ou douce, eau potable, eau distillée, eau de piscine), de la terre, des végétaux et de nombreux animaux tant domestiques que sauvages. Il n'y a pas de réservoir humain. Il est uniquement hydrotellurique. Les MA le plus souvent incriminées en dermatologie sont *M. marinum*, *M. ulcerans* (qui se rencontrent essentiellement dans les pays tropicaux), *M. fortuitum* et *M. chelonae*, avec ses espèces *chelonae chelonae* retrouvés en Europe et *chelonae abcessus* plus fréquente en Amérique, en Afrique et en Asie<sup>3</sup>.

*M. xenopi* est rare aux États-Unis et en Asie, mais fréquent en Europe du Nord. *M. kansasii* est présent surtout dans les zones urbaines et dans les régions minières, au contraire de *M. avium* qui sévit en zones rurales.

On peut les retrouver à la surface de la peau saine, sur du matériel non stérilisé, mal désinfecté ou rincé à l'eau du robinet, voire contenus dans des solutions antiseptiques car elles sont résistantes aux désinfectants<sup>3</sup>, de manière naturelle, en raison de la structure très particulière de leur paroi riche en lipides.

L'infection touche en général un sujet immunodéprimé (corticothérapie, immunosuppresseurs, SIDA, hémopathie) mais peut également atteindre un sujet sain à la suite d'un acte médicochirurgical (mésothérapie).

Une enquête épidémiologique rétrospective réalisée en France en 1993 à propos de 55 cas<sup>3</sup> constate que *M. marinum*

**Tableau 29.1** Classification de Runyon

| Groupe I photochromogènes                                                                   |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Colonies non pigmentées à l'obscurité, se pigmentant en jaune après exposition à la lumière | <i>M. marinum</i><br><i>M. kansasii</i>                                                                   |
| Groupe II scotochromogènes                                                                  |                                                                                                           |
| Colonies à croissance lente colorées d'emblée en jaune orangé à l'obscurité                 | <i>M. flavescens</i><br><i>M. scrofulaceum</i><br><i>M. szulgai</i><br><i>M. goodii</i>                   |
| Groupe III non chromogènes                                                                  |                                                                                                           |
| Colonies à croissance lente non pigmentées                                                  | <i>M. avium complex</i><br><i>M. ulcerans</i><br><i>M. terrae</i><br><i>M. xenopi</i><br><i>M. simiae</i> |
| Groupe IV à croissance rapide                                                               |                                                                                                           |
| Colonies apparaissant en moins d'une semaine                                                | <i>M. fortuitum</i><br><i>M. chelonae</i><br><i>M. smegmatis</i>                                          |

représente plus de 50 % des MA cutanées isolées puis viennent ensuite *M. chelonae* (20 %), *M. avium* intracellulaire (10 %), *M. fortuitum* (6 %) et *M. ulcerans* (6 %).



### Bactériologie. Diagnostic

Compte tenu de la grande ubiquité des MA dans l'environnement, certains critères sont nécessaires pour affirmer leur caractère pathogène ; isolement à plusieurs reprises d'un nombre élevé de colonies de la même MA (exception faite des champignons provenant d'un foyer fermé), absence concomitante de bacille tuberculeux. *M. marinum*, quant à lui, est toujours responsable d'une infection cutanée quand il est isolé. Les prélèvements utilisés pour les cultures sont des fragments biopsiques, des écoulements de pus, des prélèvements par ponction à l'aiguille ou écouvillonnage à la périphérie de la lésion.

L'examen direct des produits pathologiques peut permettre d'objectiver la présence de BAAR grâce à la coloration de Ziehl ou à l'auramine. La culture sur milieu de Löwenstein-Jensen ou Coletso permet l'identification de l'espèce en cause. *M. marinum*, *ulcerans* et *chelonae* ont besoin d'un milieu de culture incubé à 37 °C. *M. haemophilum* exige une source de fer sous forme d'hémine ou de citrate de fer amoniacal ajouté au milieu de culture. Pour l'ensemble de ces MA, le diagnostic bactériologique est souvent difficile en raison du faible rendement de l'examen microscopique direct et de la culture. Dans l'étude de Bonafé *et al.* seulement 59 % des cultures sont positives<sup>4</sup>. Pour améliorer ces résultats, on compte beaucoup sur l'amplification génique par polymérisation en chaîne (PCR), mais, actuellement, ces données doivent être interprétées avec beaucoup de prudence compte tenu d'un manque de sensibilité (60 à 80 %) et de spécificité (97 %). La proportion de faux positifs varie le plus souvent de 3 à 20 %<sup>5</sup>.

Cette technique s'améliore et les résultats de cet examen

semblent intéressants dans le diagnostic de l'infection à *M. ulcerans*<sup>6</sup>.

L'examen histologique (fig. 29.1) pourra orienter vers le diagnostic de MA lorsqu'il montre un aspect granulomateux tuberculoïde sans nécrose caséuse.



### Aspects cliniques

#### Infections cutanées à *M. marinum*

*M. marinum* (ancienne appellation : *M. balnei*) est l'agent du granulome des piscines ou de la maladie des aquariums. Saprophyte du milieu aquatique, on peut le retrouver dans l'eau de mer, dans les piscines chauffées<sup>7,8</sup> à une température de 25 °C (d'autant plus si elles sont insuffisamment chlorées), en eau saumâtre, sur la paroi des aquariums. Les animaux aquatiques sont également contaminants (poissons, crabes, coquilles d'huîtres).

Aujourd'hui, ces infections sont surtout liées à l'aquariophilie en raison de la chloration adéquate des eaux de piscine. Le « granulome des aquariums » a remplacé le « granulome des piscines ». Une enquête menée en 2003 par le centre national pour la surveillance des infections à mycobactéries a inclus 63 cas documentés recueillis entre 1996 et 1998. Il s'agissait de 37 hommes et de 26 femmes d'une moyenne d'âge de 45 ans. L'incidence estimée est de 0,09 cas pour 100 000 habitants. Une exposition aux poissons ou assimilés a été retrouvée dans 92 % des cas dont 84 % liés à l'aquariophilie, les autres cas étant en rapport avec une blessure causée par un poisson ou des huîtres ou la fréquentation d'une piscine (1 cas)<sup>9</sup>.

Trois semaines après un traumatisme apparaît une lésion papulo-nodulaire ferme, rouge violacé (fig. 29.2). Cette lésion va devenir kératosique, verruqueuse (fig. 29.3).

Dans la moitié des cas, la dissémination peut se faire de proche en proche par voie lymphatique, avec apparition de plusieurs nodules prenant un aspect en chapelet le long des vaisseaux lymphatiques correspondant à la forme sporotrichoïde<sup>9</sup> (fig. 29.4).

Le siège des lésions dépend du traumatisme initial. L'atteinte des mains est fréquente chez l'aquariophile. On note également des localisations au niveau des genoux et des coudes.

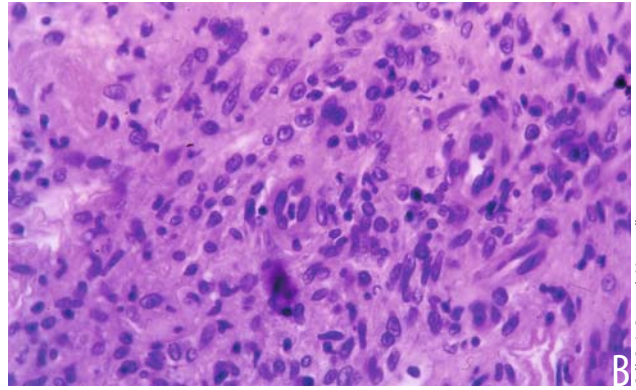
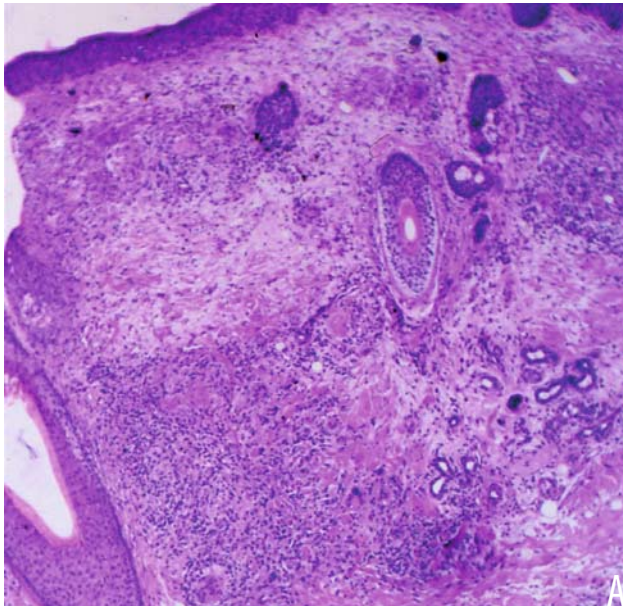
Des téno-synovites et des arthrites ont été décrites. Exceptionnellement, des formes disséminées sont survenues chez des sujets immunodéprimés ou non<sup>10</sup>.

Le diagnostic se fait sur l'anamnèse, l'histologie et l'isolement du germe.

L'aquariophilie est en cause chez 93 % des patients en France<sup>4</sup>. La recherche des MA dans l'eau est le plus souvent négative. Le grattage des parois serait plus sensible. L'évolution peut être favorable spontanément ou se faire vers la chronicité.

Le traitement fait appel aux antibiotiques en sachant que leurs résultats sont inconstants. Les antibiotiques utilisés sont :

- les cyclines : doxycycline ou minocycline : 200 mg/j ;
- l'association rifampicine (Rifadine : 600 mg/j) et éthambutol (Myambutol : 20 mg/kg/j) ;



Coll. Dr L. Durand, Montpellier

**Fig. 29.1** Histologie : granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse multiples du derme

— la clarithromycine 1 g/j.

Le traitement n'est cependant pas standardisé comme le montre très bien l'étude publiée par Aubry<sup>8</sup>, celui-ci peut être chirurgical ou médical, les deux pouvant être éventuellement associés. Les antibiotiques les plus souvent utilisés sont la minocycline, la clarithromycine et la rifampicine. Six semaines à trois mois de traitement sont nécessaires. En cas de lésion unique, l'exérèse chirurgicale est possible dans certains cas. Le profil de la maladie n'est pas modifié chez le patient séropositif pour le VIH.

#### Infections à *M. fortuitum* et *M. chelonae*

Ces MA présentes sur la peau normale peuvent apparaître après traumatisme ou lors d'un geste médico-chirurgical thérapeutique. L'infection est limitée chez le sujet immunocompétent alors que l'on peut voir une infection disséminée chez les immunodéprimés. La prévalence des infections dues à *M. chelonae* était, aux États-Unis, entre 1981

et 1983, de 0,08 pour 100 000 habitants. Wallace *et al.*<sup>11</sup>, suite à une étude rétrospective de 125 infections humaines à *M. chelonae* portant sur 10 ans, soulignent la fréquence des atteintes cutanées (78 % des cas). L'immunodépression, en particulier la corticothérapie, constitue un facteur de risque important (63 % des cas).

La mésothérapie est souvent en cause ; plus de 40 cas ont été rapportés dans la littérature<sup>12</sup>. Il s'agit dans la plupart des cas de femmes jeunes (25 à 45 ans), traitées pour cellulite ; 3 à 8 semaines après la dernière séance apparaissent des lésions inflammatoires dermo-hypodermiques douloureuses et violacées aux sites d'injection. Puis, les lésions évoluent lentement vers l'abcédation, la fistulisation et vers des cicatrices atrophiques blanchâtres ou pigmentées. Des cas peuvent être rapportés avec injection de cellules embryonnaires bovines pour lutter contre le vieillissement cutané<sup>13</sup> ou après rasage des jambes<sup>14</sup> ou après acupuncture<sup>15</sup>.

Des formes disséminées surviennent en cas d'immunodépression (fig. 29.5) et se présentent sous forme de lésions cutanées multiples, associées à des atteintes viscérales variées.

À l'histologie, la nécrose non caséuse est constante, associée à des cellules géantes et à un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neurophiles réalisant des microabcès.

Le meilleur traitement est préventif :

- nécessité d'une bonne désinfection cutanée à l'alcool iodé ou avec un antiseptique actif vis-à-vis des MA ;
- stérilisation du matériel chirurgical réutilisable (90 minutes à 180 °C) ;
- si le matériel est non thermorésistant, nettoyage minutieux et rinçage à l'eau stérile avant de le tremper dans du glutaraldéhyde à 2 % pendant 3 à 4 heures.

L'utilisation d'un matériel à usage unique est préférable. Il existe bien souvent une absence de corrélation entre la



Coll. D. Bessis

**Fig. 29.2** Nodule rouge violacé du doigt au cours d'une infection cutanée à *M. marinum*





Coll. D. Bessis

**Fig. 29.3** Large macule verruqueuse du dos de la main au cours d'une infection cutanée à *M. marinum*

sensibilité de ces germes aux antibiotiques *in vivo* et *in vitro*. Les fluoroquinolones et notamment la ciprofloxacine (Ciflo) semblent efficaces mais de façon non constante. La clarithromycine (Zéclar) 2 g/j est une alternative intéressante<sup>16</sup>.

En pratique, le traitement consiste en une mise à plat chirurgicale avec drainage associé lorsque cela est possible à une antibiothérapie pendant un minimum de six semaines à trois mois. Le traitement chirurgical peut être couplé à des injections intralésionnelles d'amikacine<sup>14</sup>, voire des injections en intramusculaire en association avec la clarithromycine.

#### Infections à *M. avium* intracellulaire

*M. avium* et *M. intracellulare* ne sont pas distinguables par les techniques usuelles et sont regroupés dans le complexe *M. avium* intracellulaire (MAI).

La volaille constitue le réservoir animal de ces MAI telluriques qui peuvent être retrouvés dans le sol, la poussière de maison, le fourrage, les produits laitiers et aussi dans l'eau de source, l'eau de mer, l'eau du robinet. Les manifestations cutanées de l'infection à MAI sont habituellement observées au cours d'une infection généralisée et sont secondaires à une dissémination par voie hématogène. Elles concernent essentiellement les immunodéprimés et plus particulièrement les sujets infectés par le VIH.

Une atteinte cutanée isolée est rare. Cliniquement, il s'agit de plaques ou de nodules, parfois profonds, souvent ulcérés et douloureux. Ces lésions peuvent se présenter sous forme



Coll. D. Bessis

**Fig. 29.4** Forme sporotrichoïde d'une infection cutanée à *M. marinum*

d'abcès<sup>17</sup> et siègent le plus souvent sur les membres. Dans la plupart des cas, la source d'infection est inconnue.

Chez l'immunodéprimé, l'infection peut être fulminante avec signes cliniques majeurs ; polyadénopathies, hépatosplénomégalie, atteinte pulmonaire, gastro-intestinale, nodules cutanés multiples, éruption varioliforme pustuleuse<sup>18</sup>. Le pronostic est alors très réservé.

Une infection disséminée, notamment à *Mycobacterium avium* chez les sujets non immunodéprimés, a été rapportée comme celle décrite chez les sujets immunodéprimés. L'étude de la réponse monocyttaire, du profil cytokinique et l'étude génétique montrent la présence d'une mutation dans la sous-unité  $\alpha$ -1 du récepteur pour l'IL-12 (IL-12 R  $\alpha$ -1). Cette mutation entraîne l'absence du récepteur pour l'IL-12 sur les cellules. L'IL-12 favorise l'immunité cellulaire contre les organismes pathogènes intracellulaires en stimulant la réponse des cellules T *helper* de type 1 ainsi que la sécrétion d'interféron  $\gamma$  dans les cellules T et NK. Les patients atteints de cette mutation ont une réduction de la sécrétion d'interféron  $\gamma$ <sup>19</sup>.

Sur le plan thérapeutique, dans les formes localisées, on réalisera si possible une exérèse chirurgicale et un drainage puis une antibiothérapie. La minocycline, la ciprofloxacine, la sparfloxacine, la rifabutine et la clarithromycine sont les plus efficaces *in vitro*. *In vivo*, dans les formes disséminées, deux antibiotiques au moins sont indiqués en association pour éviter l'apparition d'une résistance.

#### Infections à *M. ulcerans* : ulcère de Buruli

Cette MA a été décrite dans la plupart des pays de la bande intertropicale depuis la Papouasie-Nouvelle-Guinée jusqu'en Guyane française. Le germe est isolé à partir des sols marécageux. La localisation préférentielle aux membres inférieurs chez l'adulte plaide pour une contamination directe transcutanée à partir d'un réservoir hydrotellurique. La marche pieds nus, le contact avec des herbes coupées ou des batraciens, voire avec des poissons, constituent les facteurs de risque ainsi que les piqûres d'insectes ou le contact avec leurs déjections<sup>20</sup>.

Après une incubation de 6 à 12 semaines, le début est insidieux avec constitution progressive d'une tuméfaction sous-cutanée, ferme, indolore puis, dans un deuxième temps, apparition d'une phlyctène centrale qui va se nécroser et



Coll. D. Bessis

**Fig. 29.5** Panniculite infectieuse à mycobactérie atypique (non typée) au cours d'une immunodépression

former un ulcère profond, indolent, aux bords décollés. Les lésions peuvent être multiples avec des ulcères satellites communiquant avec la lésion centrale.

L'évolution se fait vers la cicatrisation après une phase d'ulcérations majeures, mutilantes, pouvant durer plusieurs années.

D'autres formes cliniques peuvent être signalées : formes non ulcérées régressives, formes polyfistulisées à type de pseudomycétomes ou sporotrichoïdes, formes surinfectées à pyogènes compliquées d'une atteinte septique osseuse et/ou articulaire, formes mortelles dues à un retentissement général majeur<sup>21</sup>.

L'histologie montre une nécrose par coagulation du pannicule adipeux avec présence d'une très grande quantité de bacilles. Plus tardivement apparaissent des abcès miliaires puis une réaction granulomateuse. *M. ulcerans* produit une exotoxine (la mycolactone) aux propriétés immunosuppressives et/ou antiphagocytaires ; celle-ci est également responsable de la nécrose des tissus infectés.

La chirurgie tenait jusqu'alors une place prépondérante dans le traitement car les antibiotiques donnaient des résultats décevants. Cette notion doit être remise en question car certaines publications récentes rapportent des succès avec la rifampicine utilisée seule ou en association à la clofazimine, l'éthambutol, le cotrimoxazole, la minocycline ou la clarithromycine.

En pratique, le schéma suivant peut être proposé<sup>3</sup> :

- excision chirurgicale des tissus nécrosés jusqu'à l'aponévrose ;
- thérapie à l'aide d'air chaud ozoné ou non à 40 °C 20 min/j (vapozone) ;
- rifampicine : 10 mg/kg/j, ou clofazimine (Lamprène) : 300 mg/j chez les adultes ou 100 à 200 mg/j chez l'enfant pendant 4 à 6 mois.

L'immunodépression due au VIH ne semble pas intervenir sur l'évolution de la maladie. À l'inverse, le statut immunitaire du patient VIH positif n'est pas modifié par l'infection à MA<sup>22</sup>.

### *M. kansasii*

*M. kansasii* est principalement impliqué dans les infections pulmonaires survenant chez des malades bronchiteux chroniques ou silicosés. En cas d'immunodépression, il peut être responsable d'infections généralisées à point de départ pulmonaire avec possibilité de localisations secondaires cutanées ou sous-cutanées. Les atteintes cutanées isolées chez les sujets immunocompétents sont rares.

Les lésions se présentent sous des formes variées : nodules verruqueux ou inflammatoires, ulcérés, sporotrichoïdes, placards granulomateux, abcès, lésions papulopustuleuses nécrotiques, papulo-nodulaires verruqueuses ou confluentes en nappes.

Fasciites et cellulites ne sont décrites que chez des immunodéprimés.

L'histologie est souvent peu contributive car il manque le classique granulome tuberculoïde le plus souvent remplacé par un infiltrat inflammatoire polymorphe.

L'exérèse chirurgicale est préconisée, ainsi que le recours

aux antituberculeux, car *M. kansasii* y est habituellement sensible, sauf au pyrazinamide. Les associations sont variables et comprennent la rifampicine. Habituellement, il s'agit de l'association isoniazide, rifampicine, éthambutol<sup>23</sup>.

La durée du traitement varie de 6 mois à 2 ans et demi selon qu'il s'agit ou non d'une infection généralisée. Peuvent également être utilisés dans les atteintes isolées les cyclines, les quinolones, les macrolides et le cotrimoxazole.

### *M. smegmatis*

Cette variété, très proche de *M. fortuitum*, a été isolée au départ à partir de prélèvements effectués au niveau de sécrétions génitales ou d'un chancre syphilitique. Il s'agit en fait d'un germe tellurique que l'on rencontre dans les mêmes circonstances que *M. fortuitum*<sup>24</sup>. Le tableau clinique est également similaire. *M. smegmatis* est sensible à l'éthambutol mais résistante aux autres antibiotiques antituberculeux. Elle est plus ou moins sensible à l'amikacine, à l'imipénem, à la doxycycline, à la ciprofloxacine et au cotrimoxazole.

### Autres mycobactéries atypiques

Ce sont :

- *M. flavescens*, qui a été isolé après mésothérapie ;
- *M. haemophilum*, qui atteint le sujet immunodéprimé (transplanté rénal, lymphome, SIDA) ; les lésions se présentent sous forme de multiples nodules, abcès ou ulcères. Le traitement associe rifamycine et isoniazide<sup>25</sup> ;
- *M. szulgai*, qui est exceptionnellement rapporté chez l'homme ;
- *M. malmoense* rapporté à deux reprises chez des patients atteints de myélodysplasie ;
- *M. scrofulaceum* qui est responsable d'adénites cervicales chez l'enfant ;
- *M. xenopi* a fait parler de lui dans les suites de plusieurs observations de spondylodiscite ayant justifié une enquête de l'institut de veille sanitaire et des centres nationaux de référence chez l'homme. *M. xenopi* est souvent responsable d'infections broncho-pulmonaires chez les sujets ayant des antécédents de maladie pulmonaire. Chez les sujets immunodéprimés, on observe essentiellement des formes généralisées. L'atteinte cutanée est rare. Dans l'étude prospective portant sur 82 cas d'infections retenues, une seule localisation cutanée est notée et correspond à un abcès du bras survenu suite à une inoculation volontaire d'un produit chimique<sup>26</sup>.



### Conclusion

Les recommandations suivantes<sup>4</sup> sont utiles si l'on veut faire le diagnostic de MA :

- effectuer les prélèvements de plus tôt possible au cours de l'évolution ;
- pratiquer l'écouvillonnage ou mieux le grattage des berges d'une lésion ouverte, la ponction à l'aiguille d'une lésion fermée (en respectant dans ce cas une asepsie rigoureuse) ;

- répéter les examens (à la fois pour augmenter les chances d'isolement et pour assurer le diagnostic d'une lésion ouverte) ;
- compléter par la mise en culture d'un fragment biopsique (biopsie profonde à la jonction tissu sain-tissu infiltré) ;
- adresser le prélèvement le plus rapidement possible à un laboratoire spécialisé dans l'identification des mycobactéries ;
- préciser la mycobactérie suspectée afin d'assurer la mise en culture dans des conditions adéquates de milieu et de température.



- Bartralot R, Garcia-Patos V, Sitjas D *et al.* Clinical patterns of cutaneous non tuberculous mycobacterial infections. *Br J Dermatol* 2005 ; **152**:727-734.
- Grosshans E. Infections cutanées dues aux mycobactéries atypiques. *Rev Prat (Paris)* 1988 ; **38**:894-899.
- Bazex J, Bauriaud R, Marguery MC. Mycobactérioses cutanées. *Rev Prat (Paris)* 1996 ; **46**:1603-1610.
- Bonafé JL, Grigorieff-Larrue N, Bauriaud R. Les mycobactérioses cutanées atypiques. Résultats d'une enquête nationale. *Ann Dermatol Venereol* 1992 ; **119**:463-470.
- Peronne C, Vincent V. Diagnostic génétique des infections à mycobactéries par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). *Ann Dermatol Venereol* 1995 ; **122**:213-215.
- Prevot G, Marsollier L, Carbonelle B *et al.* Diagnostic de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* en Guyane française. *Presse Med* 2004 ; **33**:1516.
- Beurey J, Weber M, Vignaud JM, Dailloux M. Mycobactérioses cutanées : enquête épidémiologique. *Ann Dermatol Venereol* 1981 ; **108**:439-442.
- Aubry A, Chosidow O, Caumes E *et al.* Sixty three cases of *Mycobacterium marinum* infection : clinical features, treatment and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Arch Intern Med* 2002 ; **162**:1746-1752.
- Dompnmartin A, Lorier E, De Raucourt S *et al.* Mycobactériose à *M. marinum* dans sa forme sporotrichoïde chez une patiente greffée rénale sous ciclosporine. *Ann Dermatol Venereol* 1991 ; **118**:377-379.
- Bodemer C, Durand C, Branche S, Teillac D, De Prost Y. Infection disséminée à *Mycobacterium marinum*. *Ann Dermatol Venereol* 1989 ; **116**:842-843.
- Wallace RJ, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue and bone infections due to *Mycobacterium chelonae* : importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infection and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. *J Infect Dis* 1992 ; **166**:405-412.
- Tennstedt D, Lachapelle JM. Effets cutanés indésirables de la mésothérapie. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ; **124**:192-196.
- Valencia IC, Weiss E, Sukenik E, Kerdel FA. Disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection after injection of bovine embryonic cells. *Int J Dermatol* 1999 ; **38**:770-773.
- Ena P, Zanetti S, Sechi LA, Fadda G, Leigheb G. The use of amikacin in the treatment of primary cutaneous mycobacteriosis due to *Mycobacterium fortuitum*. *JEADV* 1999 ; **12**:66-67.
- Ryu HJ, Kim JW, Oh HC, Song JH. Iatrogenic *Mycobacterium abscessus* infection associated with acupuncture. Clinical manifestations and its treatment. *Int J Dermatol* 2005 ; **44**:846-850.
- Bordet AL, Machet L, De Muret A *et al.* Infection cutanée à *Mycobacterium chelonae* : efficacité du traitement prolongé par clarithromycine. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ; **124**:251-253.
- Philippot V, Yassir F, Balme B, Perrot H. Abscès sous-cutané à *Mycobacterium avium-intracellulare* après injections d'interféron alpha chez une malade traitée pour lymphome. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; **123**:801-803.
- Bachelez H, Ducloy G, Pinquier L *et al.* Disseminated varioliform pustular eruption due to *Mycobacterium avium intracellulare* in an HIV-infected patient. *Br J Dermatol* 1996 ; **134**:801-803.
- Jouanguy E, Doffinger R, Dupuis S *et al.* IL-12 and IFN- $\gamma$  in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol* 1999 ; **11**:346-351.
- Portaels F, Elsen P, Guimaraes A *et al.* Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet* 1999 ; **353**:986.
- Darie H, Le Guyadec T, Veran Y, Millet P. L'ulcère de Buruli (*Mycobacterium ulcerans*) en Côte-d'Ivoire : à propos de 124 observations. *Ann Dermatol Venereol* 1994 ; **121**(suppl I): S112.
- Delaporte E, Savage C, Alfandari S *et al.* Ulcère de Buruli chez une malade zairoise infectée par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Dermatol Venereol* 1994 ; **121**:557-560.
- Delaporte E, Savage C, Alfandari S *et al.* Infection cutanée à *Mycobacterium kansasii*. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; **120**:289-292.
- Roger H, D'incan M, Ferrier MC *et al.* Nodules ulcérés de la cheville post-traumatiques dus à *Mycobacterium smegmatis*. *Ann Dermatol Venereol* 1991 ; **118**:846-847.
- Davis BR, Brumbach J, Sanders WJ, Wolinsky E. Skin lesions caused by *Mycobacterium haemophilum*. *Ann Int Med* 1982 ; **97**:723-724.
- Decludt B, Trystram D, Vincent V *et al.* Infections à *mycobacterium xenopi* en France. *Bull Epidemiol Hebdo* 2000 ; **17**:71-72.



# 30

## Autres infections bactériennes

Jean-Philippe Lavigne, Jacques Jourdan, Albert Sotto

**Salmonelloses** 30-1

**Brucellose** 30-1

**Érysipéloïde** 30-2

**Tularémie** 30-3

**Leptospirose** 30-3

**Pasteurellose d'inoculation** 30-3

**Listériose** 30-4

**Actinomycoses** 30-4

**Nocardioses** 30-5

**Yersinioses** 30-5

**Infections à pyocyanique** 30-6

*Infections cutanées superficielles* 30-6

*Ecthyma gangrenosum* 30-6

**Infections à corynébactéries** 30-6

*Diphthérie cutanée* 30-6

*Atteintes cutanées dues aux autres corynébactéries* 30-7

**Mycoplasme** 30-8

**Agents bactériens potentiellement impliqués dans des actes de bioterrorisme** 30-8

*Infections à Burkholderia pseudomallei ou mélioïdose* 30-8

*Infection à Yersinia pestis ou peste* 30-9

*Infections à Bacillus anthracis ou anthrax* 30-9

**Références** 30-9



### Salmonelloses

Les salmonelles, bacilles à Gram négatif, font partie des entérobactéries. Leur porte d'entrée est l'eau de boisson ou l'alimentation contaminée. Il faut distinguer, d'une part, les salmonelloses non typhiques, les plus fréquentes en France, dont les principaux sérotypes, *S. enteritidis*, *S. typhimurium* et *S. hadar*, sont à l'origine d'entérocolites et fréquemment de toxi-infections alimentaires collectives ; d'autre part, les fièvres typhoïdes, maladies à déclaration obligatoire, dues à *S. typhi* ou paratyphi A, B ou C réalisant des bactériémies à point de départ lymphatique digestif. Les manifestations cutanéomuqueuses au cours des salmonelloses restent rares et sont souvent décrites au cours des fièvres typhoïdes. En effet, dans environ 25 % des cas, à la phase d'état peuvent être observées des macules rosées de petite taille (2 à 3 mm de diamètre) ou taches rosées lenticulaires qui siègent sur les flancs et le thorax. La présence de petites ulcérations sur les piliers antérieurs du voile du palais, constituant l'angine de Duguet, est beaucoup plus rare<sup>1,2</sup>.

Pour les salmonelloses non typhiques, il s'agit plus volontiers de manifestations thrombotiques touchant le réseau veineux superficiel (en particulier compliquant la pose d'un cathéter veineux) et/ou profond, notamment lorsqu'il y a passage systémique de la bactérie<sup>3</sup>.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la bactérie dans les coprocultures et/ou les hémocultures. La sérologie n'est pas contributive et doit être abandonnée. Le traite-

ment est plutôt symptomatique au cours des salmonelloses non typhiques, le recours aux antibiotiques étant indiqué chez des patients immunodéprimés ou porteurs de matériel étranger. Pour les fièvres typhoïdes, l'antibiothérapie systématique fait appel aux fluoroquinolones en première intention chez l'adulte et à la ceftriaxone chez l'enfant<sup>4</sup>.



### Brucellose

Devenue rare en France, cette anthroponose due à un coccobacille à Gram négatif du genre *Brucella* est une maladie à déclaration obligatoire. Le réservoir animal est constitué principalement par les ovins et les caprins. La transmission se fait la plupart du temps à l'occasion d'un contact avec un animal contaminé ou avec ses produits biologiques et notamment par consommation de lait non pasteurisé ou de viande mal cuite. L'incubation varie de 1 à 3 semaines. La maladie est fréquemment asymptomatique (90 % des cas). Sinon, elle évolue selon trois phases plus ou moins bruyantes. La primo-invasion est à la phase bactériémique qui correspond typiquement à la fièvre sudoroalgique associant fièvre ondulante, sueurs et syndrome pseudo-grippal. En l'absence de traitement, la phase secondaire survient 6 mois plus tard. Elle est marquée par une atteinte focalisée essentiellement à type d'ostéoarthrite, en particulier rachidienne. Enfin la troisième phase appelée aussi « paratuberculose brucellienne » évolue de manière chronique. Elle peut inaugurer la maladie si les deux premières phases sont passées inaperçues.





Coll. Dr F. Löffmann, Dax

**Fig. 30.1** Exanthème maculopapuleux des membres inférieurs au cours d'une brucellose (Marco-Bonnet J et al. Maculopapular eruption with fluctuating fever. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130:215-216)

Les manifestations cutanées s'observent chez 1 à 14 % des patients atteints de brucellose. Il est classique de distinguer, d'une part, les atteintes à caractère « exogène » comme la « dermatite brucellienne » qui se manifeste par des nodules ou des papules liées à une hypersensibilité de type III et par des abcès d'inoculation et, d'autre part, des atteintes à caractère « endogène »<sup>5</sup>. Il s'agit le plus souvent d'une éruption papulonodulaire, érythémateuse et/ou violacée ou encore de lésions de type érythème noueux, exanthème maculopapuleux (fig. 30.1) ou purpura extensif. Des atteintes à type de vasculite, de panniculite, de livedo réticulaire ou d'érythème palmaire ont également été rapportées<sup>6-8</sup>.

Le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures, la myéloculture ou encore certaines lésions cutanées (abcès d'inoculation, lésions nodulaires à la phase bactériémique). La sérologie peut permettre de typer le stade de la maladie. Le traitement de la phase primaire repose sur l'association tétracycline-rifampicine pendant 6 semaines ou l'association doxycycline-aminoside qui semble avoir une meilleure efficacité sur la prévention des rechutes. Dans ce cas, le choix de l'aminoside peut se porter sur la streptomycine pendant les 15 à 21 premiers jours ou sur un autre aminoside pendant les 8 premiers jours. Le traitement de la phase secondaire débute par l'association doxycycline-aminoside relayée ensuite par l'association doxycycline-rifampicine pendant plusieurs mois. À la phase chronique, les antibiotiques sont de peu d'utilité sauf s'il persiste des foyers infectieux.



### Érysipéloïde

L'érysipéloïde ou maladie du rouget du porc est une anthroponose cosmopolite due à un bacille à Gram négatif, *Erysipelothrix rhusopathiae*. La transmission se fait par inoculation cutanée au cours de manipulations d'animaux (porcs, ovins, oiseaux, poissons, crustacés) ou de leurs produits biologiques contaminés<sup>9,10</sup>. L'incubation est courte : 12 à 48 heures. Les manifestations cliniques débutent au niveau de la porte d'entrée, classiquement la main. Il s'installe un placard œdématisé de couleur « aubergine », inflammatoire



Coll. D. Bessis

**Fig. 30.2** Érysipéloïde. A. Plaques œdémateuses, érythématoviolacées du dos de la main après inoculation cutanée secondaire à la manipulation d'un poisson (blessure de l'annulaire). B. Macules érythémateuses à distance chez le même malade

(fig. 30.2 A), très douloureux, habituellement sans signes généraux, où peuvent siéger des vésicules dans 10 % des cas. Il existe une adénopathie satellite. Une arthrite est présente dans 5 % des cas. La guérison spontanée survient en 2 à 4 semaines, avec toutefois des rechutes possibles durant plusieurs mois. Des lésions cutanées à distance, à type de macules érythémateuses (fig. 30.2 B) ou érythématopurpuriques à centre clair sont possibles chez l'immunodé-

primé<sup>11</sup>. Exceptionnellement peut survenir une évolution bactériémique dont la localisation la plus classique est l'endocardite<sup>12</sup>. Un purpura vasculaire peut l'accompagner. Le diagnostic repose sur l'aspect clinique et l'anamnèse. La bactérie peut être cultivée à partir d'une biopsie cutanée et plus rarement dans les hémocultures. Dans ce dernier cas, une échocardiographie s'impose afin d'éliminer une localisation endocarditique. Le traitement de référence est la pénicilline G. En cas d'allergie, un macrolide ou la doxycycline peuvent être utilisés.



## Tularémie

La tularémie est une anthroponose due à *Francisella tularensis*, coccobacille à Gram négatif. C'est une maladie à déclaration obligatoire. La transmission à l'homme se fait habituellement par inoculation au cours d'un contact direct, au niveau de la peau et possiblement des muqueuses comme la conjonctive ou la muqueuse oropharyngée, avec un animal contaminé (rongeur sauvage, lièvre). L'inoculation par morsure de tique est possible mais moins fréquente. Plus rarement, la contamination se fait par inhalation responsable de formes pulmonaires ou bactériémiques ou par ingestion responsable de formes gastro-intestinales<sup>13</sup>.

Après une incubation de 3 à 6 jours, le début brutal de la maladie est marqué par un syndrome pseudo-grippal. Après 24 à 48 heures s'installe une papule inflammatoire au site d'inoculation le plus souvent au membre supérieur (90 %), plus rarement sur la conjonctive ou sur l'oropharynx. Elle évolue vers une pustule puis une ulcération de 0,4 à 3 cm de diamètre dans 60 % des cas, laissant sourdre un exsudat incolore. Elle s'accompagne d'adénopathies satellites sensibles qui peuvent évoluer vers la suppuration puis la fistulisation avec risque de lésions cicatricielles. Elle réalise alors la forme ulcéro-ganglionnaire qui représente plus de 75 % des cas. Il existe d'autres formes cliniques plus rares : ganglionnaires isolées (5 à 10 % des cas), angineuses (10 à 15 %), uniquement à type de signes généraux, dites pseudotyploïdiques (5 à 10 %), oculoganglionnaires (1 à 2 %). Au cours de l'évolution peuvent survenir, chez environ 20 % des patients, une éruption maculeuse, maculo-papuleuse, papulo-vésiculeuse, pustuleuse plus rarement un érythème polymorphe. Les formes bactériémiques avec diffusion polyviscérale sont peu fréquentes et s'accompagnent rarement d'une éruption morbilliforme<sup>14,15</sup>. En cas de formes pulmonaires groupées, un acte de bioterrorisme doit immédiatement être suspecté. Le taux de mortalité de la forme ulcéro-ganglionnaire est de 4 % sans traitement alors qu'il atteint 35 % pour les formes bactériémiques et 30 à 60 % pour les formes pulmonaires.

Le diagnostic est évoqué d'après l'anamnèse et les manifestations cliniques. L'isolement de la bactérie n'est pas réalisée en routine car elle est dangereuse en raison de sa haute contagiosité. Il existe un diagnostic sérologique mais les réactions croisées sont possibles en particulier avec *Brucella* spp. et *Yersinia* spp. Le traitement repose sur l'association d'un aminoside avec la doxycycline ou la ciprofloxacine.



## Leptospirose

La leptospirose est une anthroponose de répartition mondiale, d'évolution saisonnière (juillet à octobre). Elle est due à *Leptospira* spp., bacille à Gram négatif. La contamination de l'homme se fait par contact direct ou indirect avec les urines d'un petit mammifère infecté, en particulier le rat. La porte d'entrée est cutanée voire conjonctivale. Plus rarement, ont été décrites des infections après inhalation d'eau contaminée, la bactérie ayant pénétré par la muqueuse respiratoire, ou après morsure d'animal. La leptospirose peut survenir sous une forme épidémique quand il y a eu une exposition commune à la bactérie, notamment par le biais d'une eau contaminée<sup>16</sup>.

La période d'incubation est de 2 à 20 jours. Les formes asymptomatiques ne sont pas rares. La maladie peut se caractériser par une forme pseudo-grippale dite anictérique avec céphalées, suffusion conjonctivale et peut s'accompagner d'un exanthème cutané transitoire (habituellement moins de 24 heures), à type de macules ou de papules. Il existe une hépatosplénomégalie et des adénopathies. Cette phase, dite phase bactériémique, dure une semaine. Elle est suivie par la phase immunologique caractérisée par un amendement des symptômes avec parfois une recrudescence de la fièvre au troisième ou quatrième jour et par l'ascension sérique des anticorps spécifiques. Une réaction méningée lymphocytaire ou panachée, aseptique avec hyperprotéinorachie modérée, d'évolution favorable est classique. Plus grave est la forme ictérohémorragique, rapidement progressive, qui correspond à 5 à 10 % des formes symptomatiques et se traduit par 5 à 15 % de mortalité. Elle est marquée par une atteinte multiviscérale notamment hépatorénale et un syndrome hémorragique.

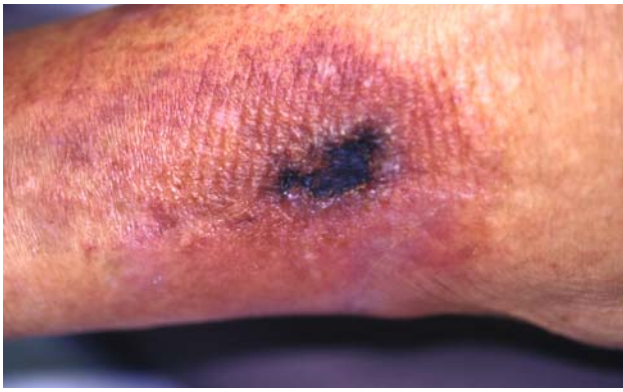
Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la bactérie dans le sang à la phase bactériémique, dans les urines à la phase immunologique par examen direct au microscope à fond noir et par culture sur milieux spéciaux ainsi que sur la sérologie au cours de cette dernière phase. Outre le traitement symptomatique, les formes paucisymptomatiques peuvent bénéficier d'un traitement par doxycycline ou pénicilline A par voie orale. Les formes graves nécessitent une hospitalisation en réanimation et une antibiothérapie parentérale par pénicilline G ou A ou encore ceftriaxone. La durée de l'antibiothérapie est de 7 à 10 jours<sup>17</sup>. Il existe une vaccination en cas de risque d'exposition.



## Pasteurellose d'inoculation

La pasteurellose est une anthroponose due à *Pasteurella multocida*, coccobacille à Gram négatif. La transmission se fait la plupart du temps par morsure, plus rarement par griffure ou léchage, par un animal porteur sain, notamment un chat ou un chien<sup>18</sup>.

Après une incubation de quelques heures, classiquement inférieure à 24 heures, la zone d'inoculation devient très douloureuse et très inflammatoire (fig. 30.3). L'évolution spontanée est marquée par la survenue d'un écoulement séro-purulent, d'adénopathies inflammatoires satellites



Coll. D. Bessis

**Fig. 30.3** Large macule purpurique centrée par une ulcération nécrotique au cours d'une pasteurellose après griffure de chat

avec lymphangite et d'une extension en profondeur, notamment arthrite de contiguïté, panaris ou phlegmon des gaines en cas d'inoculation au niveau de la main. Des séquelles algodystrophiques sont possibles. Chez les personnes immunodéprimées (néoplasie, cirrhose hépatique...), une diffusion bactériémique et viscérale est possible avec un taux de mortalité pouvant atteindre 30 %<sup>19</sup>. Le diagnostic est évoqué devant le contexte anamnestique et les manifestations cliniques. La bactérie peut être cultivée à partir de lésions cutanées, voire des hémocultures. Il existe un diagnostic sérologique. Les antibiotiques actifs sont la pénicilline A, les cyclines, les macrolides et les fluoroquinolones. La durée du traitement est de 7 à 10 jours dans les formes locales et de 14 jours dans les formes bactériémiques.



### Listériose

*Listeria monocytogenes* est un bacille à Gram positif, responsable de sepsis graves survenant de manière sporadique ou épidémique. Il s'agit d'une pathologie à déclaration obligatoire. Le mode de transmission se fait par l'alimentation. Les infections liées à cette bactérie sont plus fréquentes sur terrain fragilisé : nouveau-nés, femmes enceintes, personnes âgées et immunodéprimés. Les formes cliniques se déclinent en formes bactériémiques, méningo-encéphalitiques et les formes qui surviennent au cours de la grossesse en particulier durant le troisième trimestre. Chez la femme enceinte, la listériose se traduit habituellement par un syndrome pseudo-grippal pouvant s'accompagner d'une amniotite et conduire à la perte fœtale<sup>20</sup>.

Les manifestations cutanées s'observent surtout chez le nouveau-né ayant été contaminé par voie transplacentaire et souffrant d'atteinte multiviscérale. Il s'agit de papules, pustules ou encore ulcérations siégeant sur le tronc et les extrémités<sup>21</sup>. Dans des situations à risque de contacts répétés avec la bactérie, comme chez les vétérinaires, des vésicules ou des ulcérations peuvent s'observer au point d'inoculation. Des conjonctivites d'inoculation peuvent également survenir dans ces conditions. Il s'agit d'une pathologie grave puisque le taux moyen de mortalité chez l'adulte est de 36 % et en cas d'infection durant la grossesse, les

taux moyens de mortalité intra-utérine et de mortalité infantile post-natale sont respectivement de 21 % et de 12 %<sup>22</sup>.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la bactérie qui peut être cultivée à partir de prélèvements sanguins, liquide céphalo-rachidien, lésions cutanées, méconium, lochies, placenta. Le traitement de référence est l'amoxicilline associée à un aminoside dans les formes sévères. En cas d'allergie à la pénicilline, le cotrimoxazole peut être utilisé.



### Actinomycoses

Les *Actinomyces* spp. sont des bactéries à Gram positif, d'aspect pléiomorphe, le plus souvent filamenteux. Elles sont commensales de la cavité buccale, de la sphère génitale chez la femme et du tractus gastro-intestinal. À l'occasion d'une effraction tissulaire, elles peuvent devenir pathogènes<sup>23</sup>. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les localisations cervico-faciales (50 % des cas) suivies des atteintes abdomino-pelviennes, pulmonaires, puis du système nerveux central. Au niveau de la région cervico-faciale, l'atteinte se caractérise soit par un aspect d'abcès aigu, soit par une évolution torpide à type de tuméfaction indurée et indolore de la mandibule avec possible fistulisation et excrétion de grains ayant l'aspect du sulfure. Une pathologie dentaire récente est habituellement retrouvée à l'anamnèse. Elle peut se compliquer d'ostéite de la mandibule, voire de méningite ou de médiastinite. L'atteinte pulmonaire a pour origine habituelle l'inhalation du contenu oro-pharyngé ou du contenu gastrique. Elle est d'évolution torpide réalisant une pneumopathie associée à de la fièvre et une altération de l'état général et, de manière inconstante, à un épanchement pleural. L'atteinte abdominale fait habituellement suite à une effraction de la muqueuse gastro-intestinale. Elle prend souvent une évolution lente, pouvant donner le change avec une tuberculose ou une prolifération maligne. Elle peut diffuser au pelvis, en sachant que l'atteinte pelvienne primitive est fréquemment favorisée par la présence d'un dispositif intra-utérin. L'atteinte du système nerveux central est représentée par des abcès cérébraux dans près de 75 % des cas. L'origine est habituellement hématogène, mais peut se faire par contiguïté à partir d'un foyer de proximité<sup>24</sup>.

Le diagnostic est évoqué sur l'aspect clinique et l'anamnèse surtout pour la forme cervico-faciale. L'examen direct du pus tissulaire est caractéristique mais non spécifique, avec présence de grains jaune pâle donnant un aspect de sulfure. Il n'y a pas de sérodiagnostic. La culture en anaérobiose est contributive en 5 à 7 jours, mais peut être plus longue jusqu'à 4 semaines. Le traitement des actinomycoses nécessite fréquemment l'association à l'antibiothérapie d'un acte chirurgical (drainage, résection de nécrose). Le traitement de référence est la pénicilline G, relayée secondairement par la pénicilline V. En cas d'allergie, les tétracyclines, la clindamycine ou l'érythromycine peuvent être utilisées. La durée du traitement est de plusieurs mois afin d'éviter les rechutes<sup>24</sup>.





Coll. D. Bessis

**Fig. 30.4** Nodule hypodermique (A) et abcès cutané profond (B) secondaire à une dissémination hématogène à partir d'une pneumopathie aiguë à *Nocardia*



### Nocardioses

Les nocardioses sont causées par des bacilles à Gram positif essentiellement d'origine tellurique mais qui peuvent être présents dans l'eau, certaines plantes et insectes. La transmission à l'homme se fait par inhalation ou par voie cutanée ou oculaire. Elles atteignent préférentiellement des personnes ayant une immunodépression surtout d'origine iatrogène<sup>25</sup>.

Les principales manifestations cliniques des nocardioses sont pulmonaires à type de pneumopathie abcédée subaiguë ou chronique et neurologique, sous forme d'abcès cérébraux<sup>26</sup>. Les manifestations cutanées sont divisées en nocardioses cutanées primaires et secondaires<sup>27</sup>. Les premières, survenant la plupart du temps chez des personnes non immunodéprimées, résultent d'une inoculation accidentelle directe et peuvent se traduire par des abcès, des dermo-hypodermes, des lymphangites ou des mycétomes. Une évolution spontanément favorable est possible. Les formes secondaires sont liées à une diffusion hématogène à partir d'une pneumopathie chez un immunodéprimé. Elles prennent la forme d'abcès cutanés profonds souvent multiples avec un risque de fistulisation à la peau ou de dermo-hypodermes (fig. 30.4).

Les hémocultures sont rarement contributives. Les prélèvements tissulaires permettent une étude histologique, un examen direct à la recherche notamment de bacilles acido-alcoolo-résistants et une mise en culture<sup>28</sup>. En raison de la lenteur de ces dernières, une identification du germe est également possible par *polymerase chain reaction* (PCR)<sup>29</sup>. L'antibiothérapie de référence est le cotrimoxazole. En cas de résistance ou d'allergie, d'autres options sont possibles : amikacine associée à amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine de troisième génération ou imipénème. La durée du traitement est de plusieurs mois. Un drainage chirurgical des abcès est fréquemment associé.



### Yersinioses

Les yersinioses sont dues à des coccobacilles à Gram négatif. Il est possible de distinguer *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudo-*

*tuberculosis* et *Y. pestis*. Cette dernière est abordée p. 30-9. Le réservoir naturel de *Y. enterocolitica* est le tube digestif de nombreux animaux : porcs, bovins, ovins, caprins, volailles, rongeurs. Celui de *Y. pseudotuberculosis* est plutôt représenté par les rongeurs. La contamination de l'homme se fait habituellement par le biais de l'alimentation contaminée avec une incubation d'une quinzaine de jours. Des transmissions interhumaines oro-fécales ont été décrites ainsi que des contaminations post-transfusionnelles<sup>30</sup>. D'un point de vue clinique, il existe de fréquentes formes asymptomatiques. La forme classique est l'entérocolite aiguë qui atteint surtout les enfants et les adolescents. Les formes dues à *Y. enterocolitica* sont plus fréquentes. Le début est brutal, habituellement dans un contexte d'apyrexie ou de fièvre modérée. Le tableau clinique est celui d'une entérocolite qui peut prendre l'allure d'un syndrome dysentérique avec émission de selles glairo-sanglantes. Il existe fréquemment des douleurs abdominales prédominant dans la fosse iliaque droite, en rapport avec des adénites mésentériques. Ces dernières peuvent parfois donner le change avec un tableau chirurgical digestif. L'évolution est habituellement favorable en 1 à 3 semaines. Des formes bactériémiques peuvent survenir en particulier dans un contexte d'immunosuppression ou de surcharge en fer (hémochromatose). Ces formes sont grevées d'un taux de mortalité de 30 à 50 %. À distance de l'infection aiguë (1 à 2 semaines), des manifestations à type d'arthrites réactionnelles peuvent survenir, dans 80 % des cas chez des patients ayant l'antigène HLA B27. Des manifestations cutanées à type d'érythème noueux, d'aspect inflammatoire, plus fréquent chez la femme et dans les formes digestives, survenant 2 à 15 jours après le début de l'entérocolite sont observées dans 30 % des cas. Un érythème polymorphe, un rash maculopapuleux pouvant être de type urticarien ou encore un syndrome de Sweet sont plus rares<sup>31,32</sup>. Le diagnostic de yersiniose n'est pas toujours facile car la mise en évidence de la bactérie dans les selles nécessite un milieu de culture sélectif. La bactérie peut également être cultivée à partir d'un prélèvement sanguin ou ganglionnaire. La sérologie est peu fiable. D'un point de vue thérapeutique, les yersinioses sont habituellement sensibles aux tétracyclines, aux céphalosporines de



troisième génération, aux fluoroquinolones et aux aminosides. En cas d'arthrite réactionnelle, un traitement anti-inflammatoire est indiqué.



### Infections à pyocyanique

*Pseudomonas aeruginosa* est un bacille à Gram négatif présent dans l'environnement et commensal du tube digestif de l'homme. Il est surtout impliqué dans les infections hospitalières : infections urinaires, pneumopathies, notamment sous ventilation mécanique et dans les bactériémies.

#### Infections cutanées superficielles

*P. aeruginosa* peut être responsable d'infections superficielles des ongles réalisant le « syndrome de l'ongle vert », des régions interdigitales plantaires (fig. 30.5) et des conduits auditifs externes. Dans ce dernier cas, il peut être responsable d'otite maligne externe, en particulier chez des personnes âgées ou des diabétiques. Il colonise fréquemment des plaies cutanées préexistantes et peut diffuser de manière systémique en cas de lésions étendues et d'immunosuppression ce qui est le cas chez le grand brûlé.

Des folliculites prurigineuses et douloureuses à *P. aeruginosa* ont été décrites, 1 à 3 jours après une exposition à de l'eau de piscine, de bains bouillonnants ou encore d'un séjour en sauna<sup>33</sup>. Elles peuvent évoluer vers l'infection profonde chez les personnes immunodéprimées. Récemment, une épidémie de lésions nodulaires douloureuses des plantes des pieds, d'évolution favorable, a été décrite chez des enfants ayant séjourné dans une piscine<sup>34</sup>. Des infections papulopustuleuses ont également été rapportées chez des personnes ayant revêtu une combinaison pour la plongée sous-marine.

#### Ecthyma gangrenosum

L'ecthyma gangrenosum survient le plus souvent dans un contexte d'immunosuppression, en particulier de neutropénie, et représente une métastase septique d'un foyer infectieux profond. Il siège volontiers dans les zones de macération (creux axillaires, périnée) ou aux membres inférieurs.



Coll. D. Bessis

**Fig. 30.5** Intertrigo érosif des espaces interorteils au cours d'une infection multibactérienne à bacilles à Gram négatif, dont *Pseudomonas aeruginosa*



Coll. Dr M. Dandurand, Nîmes

**Fig. 30.6** Ecthyma gangrenosum : ulcération nécrotique à bordure inflammatoire du creux inguinal chez un malade immunodéprimé

rieurs. Il débute classiquement par une macule qui devient inflammatoire, passe par le stade de vésicule puis de bulle qui évolue vers une ulcération nécrotique (fig. 30.6) pouvant atteindre les plans profonds<sup>35</sup>. Des nodules sous-cutanés ont également été décrits chez l'immunodéprimé<sup>36</sup>.

La bactérie est fréquemment isolée des prélèvements cutanés, voire des hémocultures, dans les situations bactériémiques. L'antibiothérapie, d'abord probabiliste lorsque les lésions sont évocatrices de l'étiologie, doit se fier à l'antibiogramme étant donné la fréquente multirésistance de *P. aeruginosa*.



### Infections à corynébactéries

Les corynébactéries sont des bacilles à Gram positif, filamenteux. D'un point de vue dermatologique, il est possible de distinguer les manifestations cutanées liées à *Corynebacterium diphtheriae* et les atteintes cutanées dues autres corynébactéries comme *C. minutissimum*, *C. tenuis*, *C. keratolyticum*<sup>37</sup>.

#### Diphthérie cutanée

À la différence de l'angine diphthérique pour laquelle la porte d'entrée est respiratoire, ici la pénétration de la bactérie se fait au niveau de la peau, favorisée par l'existence d'une rupture de la barrière cutanée. Cette forme, qui représente la principale localisation extrapulmonaire de la diphthérie, se rencontre avec prédilection dans les pays en développement, mais des cas importés en Europe ont été récemment décrits<sup>38,39</sup>. Les lésions cutanées infectées représentent un réservoir potentiel de bactéries avec un important risque de dissémination à l'entourage. Les sujets contact peuvent ainsi développer des formes respiratoires ou cutanées. Les manifestations cliniques sont caractérisées par des pustules évoluant vers des ulcérations cutanées peu profondes, recouvertes de fausses membranes grisâtres. Après passage par un état croûteux, ces lésions laissent place à une cicatrice atrophique en 1 à 3 semaines. Une infection locale concomitante par *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus* est fréquente. La diphthérie cutanée peut se compli-



**Fig. 30.7** Placard rouge bistre du creux axillaire au cours d'un érythrasma

quer de manifestations toxiques responsables d'atteintes myocardique et neurologique, avec une fréquence moindre que les formes respiratoires. Des formes bactériémiques ont été décrites chez l'immunodéprimé<sup>40</sup>. Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie à partir des lésions cutanées. Le traitement repose sur un isolement « contact », sur une sérothérapie spécifique, sur une antibiothérapie par pénicilline G ou érythromycine en cas d'allergie et sur la vaccination à l'issue de la sérothérapie.

#### Atteintes cutanées dues aux autres corynébactéries

Les corynébactéries sont saprophytes des plis cutanés. Elles peuvent cependant devenir pathogènes en cas de macération, particulièrement chez les diabétiques ou les personnes en surcharge pondérale. Il est possible de décliner 3 formes cliniques<sup>41,42</sup>.

L'**érythrasma** correspond à un intertrigo peu symptomatique, rouge bistre, squameux, habituellement sans vésicule. L'ensemble des plis peut être atteint avec une prédilection pour les plis périanaux, cruraux, axillaires (fig. 30.7) et sous-mammaires. L'examen en lumière de Wood met en évidence une fluorescence « corail » permettant d'évoquer le diagnostic d'infection à *C. minutissimum*. Le traitement



**Fig. 30.8** Trichobactériose axillaire : engainement des poils par des manchons blanchâtres

consiste en des conseils d'hygiène, un traitement local par imidazolés pendant au moins 15 jours. Une antibiothérapie par voie générale est utilisée dans les formes extensives chez l'immunodéprimé ou le diabétique. Le choix se porte sur l'érythromycine ou une tétracycline *per os*, la durée du traitement variant de 5 à 21 jours en fonction de la localisation des lésions<sup>43</sup>. Un traitement minute par clarithromycine a été rapporté<sup>44</sup>.

La **trichobactériose** atteint classiquement les régions axillaires, plus rarement le pubis et correspond à une infection à *C. tenuis*. Elle survient chez des personnes ayant une hyperhidrose et une mauvaise hygiène et peut s'accompagner d'une mauvaise odeur. Les poils apparaissent engainés par un manchon grisâtre, jaunâtre (fig. 30.8) ou rougeâtre et en lumière de Wood, ils donnent une fluorescence jaune pâle. Le traitement repose sur une bonne hygiène avec savonnage régulier et lutte contre l'hyperhidrose. L'application locale d'imidazolés ou d'érythromycine a été proposée.

La **kératolyse ponctuée** atteint les plantes des pieds. Elle peut également toucher les paumes en zones tropicales. Elle survient dans un contexte d'hyperhidrose et de macération des pieds favorisée par des chaussures occluses de façon prolongée. Elle est classiquement asymptomatique mais peut occasionner une gêne à la marche et des sensations de brûlures des plantes. Elle s'accompagne de mauvaises odeurs. L'aspect clinique de la couche cornée de la plante des pieds est blanchâtre parsemé de petits cratères qui peuvent à certains endroits être coalescents (fig. 30.9) et réaliser de petites érosions. Il peut s'y associer des macules rouges ou violacées. Les lésions prédominent aux points de pression et peuvent s'étendre au niveau des pulpes des orteils et des régions interdigitales. Le diagnostic est clinique, la lumière de Wood n'est pas contributive. Les prélèvements microbiens, lorsqu'ils sont faits, permettent d'isoler des corynébactéries, notamment *C. keratolyticum* associés à d'autres commensaux de la peau. Le traitement consiste en des mesures d'hygiène en vue de lutter contre la macération. Divers anti-infectieux locaux ont été utilisés avec succès (érythromycine, acide fusidique, clindamycine, miconazole).





**Fig. 30.9** Dépressions punctiformes coalescentes conférant un aspect macéré et blanchâtre en « nid d'abeille » de la plante d'un pied au cours d'une kératolyse ponctuée



### Mycoplasme

*Mycoplasma pneumoniae* est fréquemment impliqué dans les pneumopathies communautaires en représentant jusqu'au tiers des cas rapportés dans certaines séries. Il est habituellement responsable d'une pneumopathie atypique. Les manifestations cliniques extrapulmonaires sont fréquentes jusqu'à 30 % des cas dans certaines séries. Elles sont très variées : neurologiques, cardiaques, rhumatologiques, cutanées. Une anémie hémolytique en rapport avec des agglutinines froides peut être présente. La fréquence des manifestations cutanées peut atteindre 25 % des cas et de très nombreuses formes ont été décrites : éruptions maculopapuleuses, possiblement urticariennes, vésiculeuses, bulleuses, pétéchiales, purpuriques ou encore de type érythème noueux. Les plus souvent rapportés dans la littérature sont l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson (fig. 30.10)<sup>45,46</sup>. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'une pneumopathie associée à une éventuelle anémie hémolytique avec agglutinines froides. L'isolement de la bactérie dans les expectorations est possible, mais ne



**Fig. 30.10** Syndrome de Stevens-Johnson de l'enfant compliquant une pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*

se fait pas en routine. Il en va de même pour le diagnostic par PCR. La sérologie permet souvent un diagnostic rétrospectif. Le traitement de référence repose sur les macrolides ou les tétracyclines en sachant que les synergistines, les kétolides et les fluoroquinolones sont également actifs. La durée du traitement est de 15 à 21 jours.



### Agents bactériens potentiellement impliqués dans des actes de bioterrorisme

Plusieurs agents bactériens ont été recensés comme agents potentiels du bioterrorisme. Il s'agit de *Bacillus anthracis*, *Brucella* spp., *Vibrio cholerae*, *Burkholderia pseudomallei*, *Yersinia pestis*, *Coxiella burnetii* et *Francisella tularensis*. Dans cette liste, certains agents ont déjà été abordés spécifiquement comme *Brucella* spp. et *Francisella tularensis*. D'autres ne sont pas responsables de lésions cutanées comme *Vibrio cholerae* ou en sont très rarement la cause comme *Coxiella burnetii*. Nous aborderons donc ici les autres agents bactériens cités : *B. pseudomallei*, *Y. pestis* et *B. anthracis*<sup>47,48</sup>.

#### Infections à *Burkholderia pseudomallei* ou mélioïdose

*B. pseudomallei* est un bacille à Gram négatif d'origine tellurique. Il est responsable d'épizootie chez les ovins, caprins, porcins ou encore les chevaux. La contamination de l'homme peut se faire par inoculation d'une plaie cutanée, ingestion ou inhalation. La mélioïdose est endémique en Asie du Sud-Est et dans le nord de l'Australie. Les manifestations cliniques sont dominées par une symptomatologie pulmonaire qui peut aller de la forme suraiguë nécrasante, en passant par la bronchite modérée, à la forme chronique,

pouvant donner le change radiologiquement avec une tuberculose pulmonaire. Il existe des formes bactériémiques gravissimes qui peuvent s'accompagner de lésions pustuleuses. Des atteintes lymphangitiques ou cellulitiques peuvent y être associées. Le pronostic global de cette pathologie infectieuse reste péjoratif avec 40 % de mortalité.

### Infection à *Yersinia pestis* ou peste

La transmission de la peste à l'homme peut se faire par morsure de puces spécifiques de petits rongeurs, réservoirs naturels de *Y. pestis*, ou par voie respiratoire à l'occasion d'un contact avec un mammifère ou un homme contaminé. Cette pathologie est encore présente en Afrique, Asie, Amérique du Nord et du Sud. L'incubation est de 2 à 6 jours. La phase d'invasion est marquée par la survenue de fièvre, d'un état de prostration et d'une adénopathie douloureuse, satellite de la morsure de puce. L'évolution spontanée se fait vers la forme bubonique correspondant à une adénite suppurée. Puis, la phase suivante est marquée par une extension bactériémique avec un état de choc, une possible atteinte pulmonaire, des lésions ecchymotiques extensives ainsi que des thromboses artérielles distales pouvant conduire à des nécroses digitales dans un contexte de coagulation intravasculaire disséminée. Il est à noter que les formes bactériémiques et pulmonaires peuvent survenir sans atteinte bubonique préalable. L'atteinte pulmonaire correspond à un oedème lésionnel qui conduit très rapidement au décès. Le diagnostic est réalisé par la mise en évidence à l'examen direct de la bactérie, en fonction des formes cliniques, dans les bubons ou les expectorations. Elle peut être cultivée dans les mêmes sécrétions biologiques ainsi que par hémocultures en cas de bactériémie.

Les taux de mortalité spontanée oscillent entre 60 % pour la forme bubonique et 100 % pour les formes cliniques extensives. Le traitement repose sur la doxycycline ainsi que sur la gentamicine et les fluoroquinolones. Le traitement dont la durée est de 10 jours est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement. Sur le plan prophylactique, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire et, en cas de contagé, un traitement par doxycycline est indiqué.

### Infections à *Bacillus anthracis* ou anthrax

*Bacillus anthracis* est un bacille à Gram positif qui peut résister sous forme de spores plusieurs années. Cette pathologie est endémique en Asie occidentale et en Afrique de l'Ouest. Le mode de transmission à l'homme se fait dans la majorité des cas par voie cutanée à partir d'une exco-riation préexistante au contact d'un animal malade ou de ses produits biologiques. Plus rarement, elle se fait par ingestion ou inhalation. De ce fait, les formes digestives et respiratoires restent rares. Les manifestations cutanées apparaissent après une incubation habituelle de 15 jours. Elle sont marquées au début par une macule rouge prurigineuse qui évolue vers une papule avec des vésicules puis vers une ulcération, aboutissant à une lésion escarrifiée de 1 à 5 cm de diamètre, douloureuse, de coloration marron ou noire et entourée d'œdème. En l'absence de traitement, cette lésion couleur « charbon » va guérir spontanément dans 80 à 90 % des cas alors que l'évolution va se faire vers une bactériémie avec choc, insuffisance rénale et décès dans le reste des cas. Le diagnostic peut être réalisé par mise en évidence de la bactérie dans une biopsie cutanée ou dans les formes diffuses par hémocultures. Sous traitement par fluoroquinolone ou doxycycline, le pronostic est excellent.



- Black PH, Kunz LJ, Swartz MN. Salmonellosis — A review of some unusual aspects. *N Engl J Med* 1960 ; **262**:921-927.
- Boudghene-Stambouli O, Merad Boudia A, Bouali O. Les signes cutanés au cours de la fièvre typhoïde. *Nouv Dermatol* 1988 ; **7**:69.
- Leccia MT, Aubry-Artignan S, Brion JP et al. Thrombophlébite suppurée révélatrice d'une septicémie à *Salmonella enteritidis*. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; **125**:108-110.
- Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ* 2006 ; **333**:78-82.
- Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis. *Arch Dermatol* 1981 ; **117**:40-42.
- Ariza J, Servitje O, Pallares R et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989 ; **125**:380-383.
- Metin A, Akdeniz H, Buzgan T, Delice I. Cutaneous findings encountered in brucellosis and review of the literature. *Int J Dermatol* 2001 ; **40**:434-438.
- Mazokopakis E, Christias E, Kofteridis D. Acute brucellosis presenting with erythema nodosum. *Eur J Epidemiol* 2003 ; **18**:913-915.
- Barnett JH, Estes SA, Wirman JA et al. Erysipeloid. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; **9**:116-123.
- Reboli AC, Farrar E. *Erysipelothrix rhusiopathiae* : an occupational pathogen. *Clin Microb Rev* 1989 ; **2**:354-359.
- Clyti E, Claudel P, Gautier C, Geniaux M. Manifestations cutanées d'une maladie du roquet du porc septicémique. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; **125**:196-198.
- Lemarie C, Cottin J, Mahaza C, Carbonnel B. *Erysipelothrix rhusiopathiae* : 4 nouvelles observations de septicémie. *Med Mal Infect* 1991 ; **21**:660-664.
- Eliasson H, Broman T, Forsman M, Back E. Tularemia : current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am* 2006 ; **20**:289-311.
- Cerny Z. Skin manifestations of tularemia. *Int J Dermatol* 1994 ; **33**:468-470.
- Cronquist SD. Tularemia : the disease and the weapon. *Dermatol Clin* 2004 ; **22**:313-320.
- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microb Rev* 2001 ; **14**:296-326.
- Kobayashi Y. Human leptospirosis management and prognosis. *J Postgrad Med* 2005 ; **51**:201-204.
- May T, Marchou B, Canton P, Armengaud M. Pasteurellose par inoculation cutanée. Résultats de l'étude multicentrique. *Med Mal Infect* 1986 ; **16**:36-39.
- Raffi F, Barrier J, Baron D et al. Pasteurella multocida bacteremia : report of thirteen cases over twelve years and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1987 ; **19**:385-393.
- Doganay M. Listeriosis : clinical presentation. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2003 ; **35**:173-175.
- Smith KJ, Yeager J, Skelton HG III, Angritt P. Diffuse petechial pustular lesions in a newborn. Disseminated *Listeria monocytogenes*. *Arch Dermatol* 1994 ; **130**:245-248.
- Siegmán-Igra Y, Levin R, Weinberger M et



- al. Listeria monocytogenes*. Infection in Israel and review of cases worldwide. *Emerg Infect Dis* 2002 ; **8**:305-310.
- 23** Schaal KP, Lee HJ. Actinomycete infections in humans — a review. *Gene* 1992 ; **115**:201-211.
- 24** Smego RA Jr, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1988 ; **26**:1255-1263.
- 25** Laurent F, Mick V, Boiron P. Clinique et biologie de la nocardiose. *Ann Biol Clin* 1999 ; **57**: 545-554.
- 26** Corti ME, Villafane-Fioti MF. Nocardiosis : a review. *Int J Infect Dis* 2003 ; **7**:243-250.
- 27** Kalb RE, Kaplan MH, Grossman ME. Cutaneous nocardiosis. Case reports and review. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; **13**:125-133.
- 28** Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis : review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 2003 ; **41**:4497-4501.
- 29** Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006 ; **19**:259-282.
- 30** Naktin J, Beavis KG. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Clin Lab Med* 1999 ; **19**:523-536.
- 31** Francès C, Boissac S, Bosquet F *et al.* Manifestations cutanées rares des infections à *Yersinia enterocolitica*. *Ann Dermatol Venerol* 1987 ; **114**:1381-1383.
- 32** Neau D, Monlun E, Delmas M, Beylot C, Longy-Boursier M, Le Bras M. Syndrome de Sweet et infection à *Yersinia enterocolitica*. Deux observations. *Rev Med Interne* 1995 ; **16**:919-922.
- 33** Zichichi L, Asta G, Noto G. *Pseudomonas aeruginosa* folliculitis after shower/bath exposure. *Int J Dermatol* 2000 ; **39**:270-273.
- 34** Fiorillo L, Zucke M, Sawy D, Lin AN. The *Pseudomonas* Hot-Foot Syndrome. *N Engl J Med* 2001 ; **345**:335-338.
- 35** Agger WA, Mardan A. *Pseudomonas aeruginosa* infections of intact skin. *Clin Infect Dis* 1995 ; **20**:302-328.
- 36** Berger TG, Kaveh S, Becker D, Hoffman J. Cutaneous manifestations of *Pseudomonas* infections in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; **32**: 278-280.
- 37** Funke G, von Graevenitz A, Clarridge III JE, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; **10**:125-159.
- 38** De Benoist AC, White JM, Efstratiou A *et al.* Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004 ; **10**:511-513.
- 39** Sing A, Heesemann J. Imported cutaneous diphtheria, Germany, 1997-2003. *Emerg Infect Dis* 2005 ; **11**:343-344.
- 40** Halioua B, Patey O, Casciani D *et al.* Diphtérie cutanée chez un patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Ann Dermatol Venerol* 1992 ; **119**:874-877.
- 41** Heid E, Cribier B, Koessler A. Les corynébactérioses cutanées. *Ann Dermatol Venerol* 1994 ; **121**:855-858.
- 42** O'Dell ML. Skin and wound infections : an overview. *Am Fam Physician* 1998 ; **57**:2424-2432.
- 43** Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs* 2002 ; **62**:1131-1141.
- 44** Wharton JR, Wilson PL, Kincannon JM. Erythrasma treated with single-dose clarithromycin. *Arch Dermatol* 1998 ; **134**:671-672.
- 45** Garnier JM, Noel G, Retornaz K *et al.* Manifestations extra-pulmonaires dues à *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pediatr* 2005 ; **12**:S2-6.
- 46** Schalock PC, Dinulos JG. *Mycoplasma pneumoniae*-induced Stevens-Johnson syndrome without skin lesions : fact or fiction ? *J Am Acad Dermatol* 2005 ; **52**:312-315.
- 47** Arora S. Cutaneous reactions in nuclear, biological and chemical warfare. *Indian J Dermatol Leprol* 2005 ; **71**:80-86.
- 48** Mc Govern TW, Christopher GW, Eitzen EM. Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. *Arch Dermatol* 2006 ; **135**:311-322.

# 31

## Infections à *Herpesviridae*

René Laurent

### VARICELLE ET ZONA 31-2

#### Virus VZV : structure, physiopathologie et cycle viral 31-2

- Infection primaire VZV : la varicelle 31-2
- Infection latente 31-2
- Réactivation du VZV : le zona 31-2
- Réponse immunitaire 31-3

#### Épidémiologie 31-4

#### Manifestations cliniques de la varicelle 31-4

- Forme typique 31-4
- Formes graves et compliquées 31-4
- Varicelle de l'immunodéprimé 31-5
- Infection materno-fœtale à VZV 31-6

#### Diagnostic biologique 31-6

#### Traitement et prévention 31-6

#### Manifestations cliniques du zona 31-7

- Forme typique 31-7
- Zona ophtalmique 31-7
- Autres formes cliniques du zona 31-8
- Zona de l'immunodéprimé 31-9

#### Traitement du zona 31-9

### HERPÈS CUTANÉO-MUQUEUX 31-9

#### Virus herpes simplex : structure et cycle de réplication 31-9

#### Primo-infection, latence, récurrences 31-10

#### Réponse immune 31-10

#### Épidémiologie 31-11

- HSV1 31-11
- Herpès oro-labial 31-12
- HSV2 31-12
- Herpès génital 31-12
- Herpès néonatal 31-12
- Co-infection HSV-VIH 31-13

#### Manifestations cliniques 31-13

- Herpès oro-facial 31-13
- Autres formes d'herpès cutané 31-14
- Herpès oculaire 31-15
- Syndrome de Kaposi-Juliusberg 31-15
- Herpès génital 31-15

#### Complications 31-17

#### Complications neurologiques 31-17

#### Herpès de l'immunodéprimé 31-18

#### Érythème polymorphe 31-18

#### Herpès néonatal 31-19

#### Diagnostic biologique 31-19

#### Traitement 31-19

- Primo-infection herpétique 31-20
- Herpès récurrent 31-20
- Herpès de l'immunodéprimé 31-20
- Herpès néonatal 31-21

### INFECTIONS À VIRUS EPSTEIN-BARR 31-21

#### Virus EBV : structure, cycle viral et physiopathologie de l'infection 31-21

#### Épidémiologie 31-22

#### Manifestations cliniques 31-22

- Primo-infection EBV du sujet immunocompétent : mononucléose infectieuse 31-22
- Autres manifestations cutanéomuqueuses 31-23
- Infection EBV post-primaire 31-23

#### Diagnostic biologique de l'infection EBV 31-23

- Sérologie non spécifique 31-23
- Sérologie spécifique 31-23
- Immunohistochimie 31-23
- Biologie moléculaire 31-23

### INFECTIONS À CYTOMÉGALOVIRUS 31-24

#### Virus CMV : structure, cycle viral, transmission et épidémiologie 31-24

- Infection primaire 31-24
- Réactivation des CMV 31-24
- Patients atteints du SIDA 31-24

#### Manifestations cliniques 31-25

- Infection chez le sujet immunocompétent 31-25
- Infection congénitale 31-25
- Infection au cours des greffes d'organes et de moelle 31-26
- Infection au cours de l'infection par le VIH 31-26
- Signes cutanéomuqueux 31-26
- Méthode de détection et diagnostic virologique 31-27

#### Traitement et prophylaxie 31-27

#### Références 31-29

Dans la famille des *Herpesviridae*, huit virus sont strictement humains et sont la cause d'infections dont les manifestations cliniques sont différentes, avec des pré-

sentations dermatologiques souvent similaires. On distingue trois sous-familles : les alpha-, les bêta- et les gamma-*Herpesviridae* (tableau 31.1).

Tableau 31.1 Sous-familles des Herpesviridae humains <sup>20</sup>

| Sous-familles Herpesviridae humains<br>Herpesviridae |                                                                                      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Alpha                                                | Genre HSV1 et HSV2 : <i>herpes simplex virus</i><br>Genre VZV : virus zona-varicelle |
| Bêta                                                 | Genre cytomégalo­virus : CMV<br>Genre roséolo­virus : HHV-6 et 7                     |
| Gamma                                                | Genre lymphocryptovirus : EBV<br>Genre Rhadinovirus : HHV8                           |

Ces virus ont une structure commune portant sur le gé­nome (ADN à double brin), la capside icosaédrique à 162 capsomères, une enveloppe dérivée de la membrane nucléaire et portant des glycoprotéines virales, et le tégu­ment.

À l'exception du VZV, les infections primaires à herpèsvirus sont presque toujours asymptomatiques ou associées à des signes mineurs pas toujours reconnus.

Après l'épisode primaire s'établit une infection latente à vie dans l'organisme, dont les cellules infectées diffèrent selon les virus (tableau 31.2).

La réactivation de l'infection se produit le plus souvent à la faveur d'une immunodépression et chez les patients immunodéprimés, les manifestations générales et cutanéomuqueuses ont une sévérité accrue.

Varicelle et zona

 **Virus VZV : structure, physiopathologie et cycle viral**

La varicelle et le zona sont causés par un même virus, le virus zona-varicelle (genre varicellovirus), isolé et cultivé pour la première fois en 1952 et dont le génome est complètement séquencé depuis les années 1980. Une souche vaccinale atténuée a été mise au point en 1974 (Takahashi). De contamination strictement interhumaine, la varicelle est l'expression de l'infection primaire, le zona en est une récurrence.

Les infections à VZV sont généralement bénignes, mais des complications graves peuvent survenir chez les patients immunodéprimés comme chez l'adulte immunocompétent. La thérapeutique antivirale a transformé leur pronostic et une prophylaxie vaccinale est recommandée chez les sujets à risque. Le vaccin anti-VZV a réduit le taux de mortalité de la varicelle et semble avoir aussi contribué à limiter la sévérité des complications <sup>1-3</sup>.

Le VZV a une taille d'environ 200 nm et sa morphologie structurale est comparable à celle des autres herpèsvirus, en particulier les virus herpès simplex, avec lesquels il partage la capacité de se répliquer rapidement, de lyser les cellules infectées et d'établir une infection latente dans les ganglions neurosensoriels <sup>4</sup>.

Tableau 31.2 Herpesviridae : tableau des sites cellulaires de l'infection latente <sup>21</sup>

|              |                                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| HSV1 et HSV2 | Corps neuronal des ganglions sensitifs (ganglions trigémínés, ganglions sacrés) |
| VZV          | Neurones des ganglions sensitifs rachidiens et paires crâniennes                |
| CMV          | Monocytes, macrophages, cellules endothéliales, cellules CD34 de la moelle      |
| EBV          | Lymphocytes B mémoires                                                          |
| HHV6         | Monocytes, macrophages, cellules épithéliales                                   |
| HHV7         | Monocytes circulants, cellules épithéliales                                     |
| HHV8         | Lymphocytes B                                                                   |

Par interaction avec des récepteurs cellulaires, les glycoprotéines de l'enveloppe virale permettent la fusion du virus avec la membrane cellulaire et sa pénétration dans la cellule cible.

Le cycle de réplication du VZV passe par trois étapes :

- absorption du virus à la surface de la cellule grâce à l'interaction des glycoprotéines virales avec des récepteurs cellulaires permettant la pénétration intracellulaire du virus ;
- expression des protéines virales précoces immédiates, précoces, tardives et réplication du génome dans le nucléoplasme ;
- assemblage des nucléocapsides et formation de l'enveloppe virale définitive avec production par la cellule de particules virales infectieuses.

Infection primaire VZV : la varicelle

Après la contamination (voie aérienne), l'infection initiale de la muqueuse des voies aériennes supérieures et des conjonctives est suivie d'un premier cycle de réplication virale dans les ganglions lymphatiques (2<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> jour), puis d'une première virémie (4<sup>e</sup>-6<sup>e</sup> jour). Après un deuxième cycle de réplication virale dans le système réticulo-endothélial, une seconde virémie dissémine le virus dans tout l'organisme, ainsi que dans les cellules endothéliales des capillaires dermiques, atteignant l'épiderme du 4<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour, où se produit l'éruption vésiculeuse.

Infection latente

Après l'infection primaire, les virions gagnent les ganglions sensitifs par migration axonale, touchant les ganglions trigémínés, spinothoraciques et géniculés, où s'installe une infection latente, de mécanisme inconnu.

Réactivation du VZV : le zona

La réactivation du virus (par déclin de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV) entraîne une infection ganglionnaire qui est la cause d'une radiculonévrite responsable du syndrome algique unilatéral et de l'éruption vésiculeuse carac-

⑦ HSV herpes simplex virus • VZV virus varicelle-zona





Coll. D. Bessis

**Fig. 31.1** Vésicules groupées, parfois ombiliquées, caractéristiques d'une varicelle

téristique du zona dans le métamère correspondant.

### Réponse immunitaire

L'infection VZV entraîne une immunité durable et définitive. Cependant, des cas occasionnels de réinfection clinique sont observés, en particulier chez des enfants receveurs de traitements immunosuppresseurs (leucémies, tumeurs) : leur immunité humorale est normale, mais l'immunité cellulaire est très déprimée. C'est aussi plus rare chez l'enfant immunocompétent, où des cas de varicelle peuvent récidiver plusieurs fois ; leur immunité cellulaire spécifique anti-VZV est faible (tests de prolifération lymphocytaire) et l'évolution est toujours bénigne.

La séroconversion a lieu 1 à 3 jours après l'exanthème, les IgM apparaissant les premières (associées à la primo-infection, ce sont des anticorps dirigés contre des polypeptides viraux), suivies des IgG (anti-Gp et antiprotéines de la capsid) dont les titres persistent toute la vie, et des IgA (dirigées contre les cellules infectées) dont les titres fluctuent en fonction des expositions au VZV (réinfection clinique ou infraclinique).

Le rôle des anticorps neutralisants, donc protecteurs, est de bloquer les phénomènes initiaux d'absorption, de fusion et de pénétration des virions dans la cellule, mais les anticorps antiviraux jouent également un rôle de virolyse et de destruction des cellules infectées par le virus (opsonisation, cellules phagocytaires, cytolyse NK, complément). S'ils ne contribuent guère à l'élimination du virus en phase de primo-infection, ils jouent en revanche un rôle essentiel dans la prévention de la réinfection par le virus.

L'immunité cellulaire, comme c'est le cas des infections du groupe herpès en général, a un rôle majeur pour limiter l'infection, car la sévérité de celle-ci est corrélée à la dépression immunitaire. La sécrétion d'interféron gamma et d'interleukine 2 (IL-2) active fortement les cellules NK qui participent à la destruction des cellules infectées, avec le concours des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) dont l'activation s'est produite après reconnaissance de l'antigène<sup>5</sup>.



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.2** Varicelle de l'adulte : atteinte diffuse de la face antérieure du tronc



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.3** Varicelle de l'adulte : atteinte initiale du visage



## Épidémiologie

La séroprévalence du VZV dans la population générale est très élevée : l'infection touche les enfants dès l'âge de 5 ans et la séroprévalence de l'adulte est de 98 %. C'est le plus contagieux des *herpesviridae*. Il se transmet à partir des vésicules cutanées (varicelle, zona) et par inhalation des gouttelettes de Pflüger, mais aussi par dissémination d'une pièce à l'autre par flux d'air. On a calculé que le taux d'attaque dans une famille était de 70 % des personnes vivant au contact du malade (varicelle), un taux réduit de deux tiers pour le zona. La porte d'entrée du virus se situe sur les conjonctives et les muqueuses des voies aériennes supérieures. La contagiosité débute 1 à 2 jours avant le début de l'éruption jusqu'à la phase de crustation. Elle touche l'enfant de 2 à 12 ans dans 90 % des cas (maximum de fréquence, 5 à 9 ans). Elle survient par petites épidémies saisonnières à la fin de l'hiver et au début du printemps. La transmission du VZV à travers le placenta peut se faire tout au long de la grossesse et le risque de *varicelle congénitale*, qui est de 2 % avant la 24<sup>e</sup> semaine, est nul au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

La *varicelle nosocomiale* touche principalement le personnel de santé (prévalence : 1,2 pour 1 000) et la source de contamination est le plus souvent un zona. En zones tropicales, l'infection VZV touche les personnes plus âgées, avec une morbidité et une mortalité plus accrue.

En France, 600 à 700 000 cas annuels de varicelle sont observés et la mortalité est de 10 par an.

Le *zona* touche 10 à 20 % de la population<sup>6,7</sup> et son incidence (131 cas pour 100 000) augmente avec l'âge. L'incidence annuelle est de 0,4 à 1,6 cas pour 1 000 pour les moins de 20 ans ; elle passe à 4,5 jusqu'à 11 cas pour 1 000 pour les personnes âgées de plus de 80 ans. Cette incidence ne tient pas compte des réactivations asymptomatiques du VZV (ascension des anticorps anti-VZV) ni des réinfections cliniques rares (VZV génétiquement différents). Les facteurs de risque sont liés à l'immunodépression, en particulier celle relative à l'âge, l'infection VIH et les traitements immunosuppresseurs. En effet, la réponse lymphocytaire à l'antigène VZV décline avec l'âge, le développement de lymphomes et un traitement immunosuppresseur. Chez les patients atteints de lymphomes ou de leucémies, le risque de zona est de 15 %, risque potentialisé par la chimio- et la radiothérapie qui focalisent le site de l'éruption. Chez les greffés de moelle, l'incidence est de 20 à 50 %, risque accru par la réaction du greffon contre l'hôte. Au cours de l'infection VIH, le risque de zona est 15 fois celui de la population générale et un zona récidivant et multimérique classe le patient dans la catégorie B du SIDA.



## Manifestations cliniques de la varicelle

### Forme typique

Après une incubation de 14 jours (10 à 20 jours), silencieuse, débute la phase d'invasion (courte, 24 heures), caractérisée par un syndrome prodromique fébrile. La phase d'éruption se manifeste sous la forme d'un rash maculo-papuleux de

couleur rosée dont les éléments se couvrent de vésicules « en gouttes de rosée » (fig. 31.1), qui évoluent en 3 à 4 jours vers l'ombilication et la formation d'une croûte. Le prurit est toujours important et favorise la surinfection et les cicatrices résiduelles. L'éruption est classiquement centrifuge, débutant sur le tronc et les membres proximaux, puis se généralise (fig. 31.2). Cependant, on voit souvent apparaître les premières vésicules sur la face (fig. 31.3), derrière les oreilles et sur le cuir chevelu. Quelques petites érosions muqueuses (orales, vulvaires) sont couramment observées (fig. 31.4). Plusieurs poussées éruptives et fébriles successives sur 3 à 6 jours donnent au tableau dermatologique des éléments d'âge différent. L'évolution est bénigne et la guérison est obtenue en 15 jours.



Coll. Pr R. Laurent, Besançon

Fig. 31.4 Atteinte de la muqueuse orale au cours d'une varicelle

### Formes graves et compliquées

Exceptionnelles chez l'enfant, les formes graves et compliquées sont essentiellement liées au terrain. Les principaux facteurs de risque sont l'âge (nourissons de moins d'un an, âge adulte, grossesse)<sup>8</sup>, la notion d'épidémie familiale, une poussée d'eczéma préexistante, une corticothérapie générale et les immunosuppresseurs.

La *surinfection cutanée* (fig. 31.5) peut être prévenue par une antiseptie des lésions cutanées. Les complications infectieuses semblent en augmentation, en particulier les *dermo-hypodermes aiguës* qui se présentent sous la forme de plaques isolées des membres, du thorax, avec fièvre, parfois prolongée, dont l'évolution est favorable sous antibiothérapie. Les facteurs d'aggravation sont liés au terrain atopique, la prescription d'AINS, de topiques antibiotiques, de talc et la corticothérapie.

Des varicelles *nécrotiques* ou *hémorragiques* souvent profuses peuvent s'observer, principalement chez l'adulte (fig. 31.6, fig. 31.7). L'éruption peut se présenter comme une folliculite nécrosante atypique directement causée par le VZV<sup>9</sup>.

Le principal facteur de risque des *pneumopathies* compliquant une varicelle chez l'adulte est le tabagisme (80 % des cas)<sup>10</sup>. C'est une pneumonie interstitielle survenant 1 à 6 jours après l'éruption, se traduisant par une dyspnée fébrile avec toux, hémoptysie et parfois détresse respiratoire





Coll. Pr A. Taïeb, Bordeaux

**Fig. 31.5** Impétiginisation de lésions cutanées de varicelle

dans un tableau d'hypoxémie aiguë. La grossesse expose la mère à cette complication. Radiologiquement, ce sont des opacités micro- et macronodulaires diffuses aux deux champs pulmonaires. La pneumopathie est responsable de 30 % des décès enregistrés au cours de la varicelle chez l'adulte.

Les *complications neurologiques* observées au cours de la varicelle sont rares chez l'enfant. Elles consistent principalement en une *atteinte cérébelleuse* réalisant un tableau d'ataxie aiguë pouvant ou non s'accompagner d'autres signes neurologiques et dont l'évolution est généralement favorable, régressive sans séquelles. Une *méningo-encéphalite* est rare, mais grave, en particulier chez l'adulte. D'autres *complications neurologiques* sont parfois observées : méningite septique, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Reye (encéphalopathie et stéatose hépatique).

Sur le plan physiopathologique, ces complications sont le fait du rôle direct du VZV (réplication) et d'une inflammation chronique granulomateuse avec vasculite et thrombose.

D'autres complications peuvent émailler l'évolution d'une varicelle : un purpura thrombopénique de pronostic favorable, une hépatite biologique avec insuffisance hépato-cellulaire, une glomérulonéphrite aiguë, un syndrome néphrotique, une atteinte oculaire (conjonctivite, uvéite, kératite, névrite optique), une atteinte articulaire, une myocardite, une péricardite.

#### Varicelle de l'immunodéprimé

Il s'agit généralement de formes graves, atypiques, ulcéro-hémorragiques, profuses, plus souvent compliquées : varicelle progressive ou « maligne » avec risque de dissémination viscérale (foie, poumons, encéphale). Chez les greffés de moelle, l'infection VZV se traduit en moyenne 4 à 5 mois après la transplantation. Chez les patients ne recevant pas de traitement antiviral, on observe des taux de mortalité de 4 à 10 %, le décès étant dû à une dissémination hémato-gène du virus avec pneumonie. La mortalité atteint 30 % chez le patient ayant un rash généralisé<sup>11</sup>.



Coll. Pr R. Laurent, Besançon

**Fig. 31.6** Varicelle nécrotique de l'adulte



Coll. Pr A. Taïeb, Bordeaux

**Fig. 31.7** Vésicules hémorragiques et inflammatoires au cours d'une varicelle de l'enfant

Une *prophylaxie* s'impose donc chez un enfant sous traitement immunosuppresseur (cancer, lymphome, leucémie, greffe de moelle) : mesures préventives pour éviter le contact, vaccination en période de rémission (vaccin vivant atténué de souche Oka [AMM]), vaccination de la fratrie et du personnel soignant. En cas de contact, on aura recours aux *immunoglobulines spécifiques anti-VZV* efficaces en IM à la condition de les utiliser dans les 48 à 72 heures. L'*aciclovir* sera la solution 5 à 7 jours après le contact. La chimiothérapie antivirale sera indiquée préventivement à titre systématique dès la greffe, pendant 2 à 3 mois, en intraveineux pendant 3 semaines puis relais *per os* (prévention des récurrences dues aux *Herpesviridae*).

Une analyse rétrospective de 247 greffés, recevant 400 mg par jour d'aciclovir pendant la durée de l'immunosuppression, montre que cette molécule antivirale à dose faible

assure une prophylaxie efficace de la réactivation précoce du VZV (2 % des patients traités ont eu un zona un an après la greffe, *versus* 39 % des patients non traités), mais n'empêche pas la réactivation tardive et ne réduit pas l'incidence à long terme du zona<sup>12</sup>.

Un enfant traité par corticoïdes présente un risque accru avec de fortes doses, ainsi qu'un risque d'insuffisance surrénalienne relative, imposant de ne pas baisser la dose ; l'aciclovir est indiqué. Il sera prescrit en prophylaxie à la dose thérapeutique de 500 mg/m<sup>2</sup>/8 heures en cas de contage. Les patients infectés par le VIH sont eux aussi exposés à une infection par le VZV plus sévère et avec un risque accru de complications, en particulier pulmonaires<sup>13</sup>. La présentation clinique de l'infection VZV est souvent inhabituelle, avec extension de l'éruption sur plusieurs dermatomes et lésions hyperkératosiques, coalescence des lésions isolées, bulles hémorragiques, ulcérations extensives et nécrose épidermique. Des complications neurologiques dues au VZV peuvent se voir sans éruption cutanée.

#### Infection materno-fœtale à VZV<sup>14</sup>

La prévalence de la varicelle au cours de la grossesse est de 5 à 7 pour 10 000 grossesses. Chez la femme enceinte, le risque de pneumopathie existe comme chez tout adulte et le danger essentiel est le risque de transmission à l'enfant : en effet, 5 % des femmes enceintes ne sont pas immunisées contre le VZV, exposant l'enfant au risque de *varicelle congénitale* avant la 4<sup>e</sup> semaine : 2 à 3 % des enfants sont contaminés. L'infection fœtale par le VZV est à l'origine de cicatrices cutanées déprimées, achromiques ou pigmentées, de microphthalmie, de cataracte, de chorioretinite, de microcéphalie, de retard mental, d'hypoplasie d'un membre et décès précoce (30 %). Après la 25<sup>e</sup> semaine, le risque est la survenue d'un zona dans l'enfance. Cinq jours avant et 2 jours après l'accouchement, le problème est celui d'une *varicelle néonatale* dont il faut souligner la gravité (20 à 30 % de mortalité) en raison de l'absence de transmission d'anticorps maternels. L'incubation est de 9 à 15 jours, l'éruption vésiculeuse est profuse et souvent hémorragique, fébrile, avec le risque de dissémination pulmonaire et hépatique. Malgré le traitement par aciclovir, le pronostic est réservé.



#### Diagnostic biologique

En cas de doute clinique, dans les formes graves ou dans le cadre de protocoles d'études, on réalisera des prélèvements de liquide de vésicules pour mise en culture et isolement du VZV (résultats en 2 à 7 jours). On peut aussi rechercher le virus par des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps monoclonaux, permettant un diagnostic spécifique simple et rapide. La PCR, qui permet la détection d'acides nucléiques en très faible quantité, est réservée au diagnostic des formes compliquées (oculaire, intrathécale [LCR], viscérale), à la virémie de l'immunodéprimé, au diagnostic anténatal (amnios).

Quant à la sérologie, on utilise des techniques courantes très spécifiques : la présence d'IgG témoigne d'une immu-

nitité antérieure. La détection d'IgM n'est pas synonyme d'infection récente (faux positif, réactivation du VZV, zona asymptomatique) et ce critère n'est pas fiable en cas de primo-infection. S'il y a eu contage chez une femme enceinte, on propose la recherche d'anticorps anti-VZV, à condition que ce dépistage soit fait dans les 9 jours après le contage (avant la séroconversion).



#### Traitement et prévention

Une varicelle bénigne de l'enfant n'est pas une indication de traitement antiviral ; on se contentera d'un traitement local antiseptique, d'antihistaminiques antiprurigineux, de paracétamol et d'antibiotiques s'il y a surinfection. L'éviction scolaire sera prolongée jusqu'à la guérison clinique.

Les *indications des antiviraux* au cours de la varicelle ont fait l'objet d'une conférence de consensus (Lyon, 1998) (*tableau 31.3*). Selon l'AMM, l'aciclovir par voie intraveineuse est indiquée dans les formes compliquées chez l'immuno-déprimé et chez l'adulte dénutri. On peut recommander (hors AMM) l'aciclovir devant une forme grave du nourrisson de moins d'un an ou du nouveau-né si la mère a eu une varicelle au moment de l'accouchement. On donne les mêmes recommandations chez la femme enceinte lors de l'accouchement ou dans les formes graves.

La *prévention* de la varicelle s'adresse aux immunoglobulines et au vaccin vivant atténué de souche Oka. Les *immunoglobulines spécifiques* anti-VZV sont prescrites à la dose de 125 UI/10 kg de poids en cas de contage chez un patient immunodéprimé VZV séronégatif, ou chez une femme enceinte également séronégative. On proposera aussi des immunoglobulines chez le nouveau-né dont la mère a eu une varicelle une semaine avant l'accouchement.

La *vaccination (souche Oka)* est efficace ; elle cause la séroconversion dans 96 % des cas. En usage depuis 1997 aux États-Unis, les données épidémiologiques montrent une décroissance des cas de varicelle et de zona, ainsi qu'une diminution significative de la mortalité liée au VZV<sup>1-3</sup>.

Le vaccin est bien toléré malgré quelques effets secondaires à type de rashes, fièvre, réaction au site d'injection. L'indication d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est celle de l'infection VZV chez les enfants immunodéprimés (hors



**Fig. 31.8** Zona latéro-thoracique

Coll. D. Bessis



**Tableau 31.3** Indications des antiviraux dans la varicelle (Conférence de consensus, Lyon 1998)

| Immunocompétent                                                                                                                                                    | Immunodéprimé                                                                                       | Cas particuliers                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pas d'indication dans les formes non compliquées<br>Formes compliquées : aciclovir IV $\times$ 8-10 j<br>10 mg/kg/8 h<br>Enfant : 500 mg/m <sup>2</sup> /8 h (AMM) | Selon l'AMM :<br>— adulte : 10 mg/kg/8 h<br>— enfant ou adulte dénutri : 500 mg/m <sup>2</sup> /8 h | Recommandations hors AMM :<br>— varicelle du nouveau-né si la mère a eu une varicelle 10 j avant et 2 j après l'accouchement : 20 mg/kg/8 h<br>— formes graves < 1 an<br>— varicelle chez la femme enceinte lors de l'accouchement ou formes graves |
| <b>Durée : 8-10 jours</b>                                                                                                                                          |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                     |

VIH), avant une immunosuppression intense et lors d'une fenêtre thérapeutique. On vaccine aussi la fratrie et le personnel.



## Manifestations cliniques du zona <sup>15</sup>

### Forme typique

Le *zona intercostal* (50 % des cas) touche le métamère D5 à D12. L'éruption est précédée de 1 à 3 jours, parfois une semaine, d'un *syndrome prodromique* fait de douleurs hémithoraciques et d'adénopathies axillaires homolatérales. Ce tableau conduit souvent à des errances diagnostiques avant que n'apparaisse l'éruption caractéristique, éruption vésiculeuse ou pustuleuse sur des macules érythémato-papuleuses souvent groupées en îlots antérieurs, latéro-thoraciques (fig. 31.8) ou latéro-dorsaux, pour confluer et s'étendre à tout le métamère de l'hémithorax. Après 2 ou 3 jours, les pustules se flétrissent en croûtelles qui tombent une dizaine de jours plus tard, laissant parfois des cicatrices atrophiques et hypochromiques. Cette topographie radiculaire unilatérale est très évocatrice (fig. 31.9) et peut apporter un argument décisif au diagnostic lorsque les lésions vésiculeuses sont discrètes, absentes ou éphémères, ou encore dans les formes érythémateuses pures ou celles observées au stade croûteux.

Le *syndrome neurologique* consiste essentiellement en des algies pénibles à type de causalgies, douleurs lancinantes,

associées à des îlots d'hypo-esthésie et à des troubles sympathiques.

Les *signes généraux* sont discrets, avec une légère fébricule. L'évolution est majoritairement favorable avec régression progressive des douleurs et de l'éruption en 2 ou 3 semaines. La persistance des algies est l'apanage des personnes âgées.

### Zona ophtalmique

Il concerne 7 % des cas.

Il est dû à la réactivation de l'infection latente par le VZV du ganglion de Gasser. Le syndrome neurologique et l'éruption cutanée se manifestent dans le territoire du nerf ophtalmique (fig. 31.10), branche du trijumeau (V) et l'une de ses branches :

- la branche frontale, innervant l'hémifront et la partie interne de la paupière supérieure ;
- la branche lacrymale, innervant la région temporo-malaire, la partie externe de la paupière supérieure ;
- la branche nasale, innervant l'angle interne de l'œil, la conjonctive, la racine du nez, la cloison nasale (coryza



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.9** Zona du flanc de l'adulte : topographie radiculaire unilatérale caractéristique



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.10** Zona ophtalmique

**Herpès : stimuli des récurrences HSV****Formes morphologiques**

Hémorragique, nécrotique, érythémateuse pure, bilatérale, généralisée (ID).

**Formes topographiques**

- formes rachidiennes : zona thoracique (68 %), cervical (cervico-occipital-C1C2C3, sus-claviculaire-C3C4, cervico-brachial-C4-C7), lombo-abdominal, sacré (15 %) avec rétention d'urine et parésie des MI, lombo-sciatique ;
- formes céphaliques : atteinte des paires crâniennes, maxillaire supérieur (hémivoile palais-luette), maxillaire inférieur (langue-gencive-lèvre inférieure), facial (ganglion géniculé) ophtalmique ;
- zona facial : syndrome de Ramsay-Hunt, par atteinte du VII et des nerfs auditifs : paralysie faciale homolatérale, éruption du CAE et conque, vives otalgies, adénopathie prétragienne, anesthésie des deux tiers antérieurs hémilangue, tr. cochléo-vestibulaires, surdité ;
- zona du nerf X : se traduit par une dysphagie, des nausées, des vomissements, gastralgies, irrégularités du rythme cardiaque (erreurs diagnostiques).

**31.A**

avec anesthésie cornéenne). Les complications oculaires sont particulièrement fréquentes lorsque l'infection VZV touche cette dernière branche nasale du nerf ophtalmique.

Ce sont des *céphalées fronto-orbitales* violentes précédant de 3 jours l'éruption. Elles sont modérées et presque toujours régressives chez le jeune ou intenses, lancinantes et prolongées chez le sujet âgé.

Les *complications* du zona ophtalmique sont volontiers observées chez la personne âgée. Les algies post-zostériennes souvent rebelles aux différents traitements antalgiques sont parfois dramatiques, nécessitant une prise en charge spécifique. D'autres *complications neurologiques* peuvent se produire : méningo-encéphalite, myélite, paralysies motrices, déficit moteur, paralysies oculomotrices, hémiplegie controlatérale par vascularite granulomateuse.

Les *complications oculaires* surviennent dans 50 % des cas et répondent à des mécanismes physiopathogéniques divers : inflammatoires, névritiques, vasculaires, viraux<sup>16</sup>. Rappelons que c'est la branche nasale de l'ophtalmique qui est à l'origine des complications les plus sérieuses et, en particulier, la *kératite* pouvant conduire à la cécité, mais aussi la conjonctivite, l'uvéite, la rétinite, la nécrose rétinienne, la neuropathie optique ischémique, les ulcérations palpébrales, le glaucome. La gravité de ces complications nécessite une prise en charge et un suivi ophtalmologique pour limiter les conséquences.

**Autres formes cliniques du zona**

L'éruption cutanée peut revêtir *divers aspects morphologiques* : érythémateuse pure ou purement neurologique en l'absence d'éruption cutanée ; elle peut être hémorragique



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.11** Zona nécrotique chez un patient greffé rénal

et/ou nécrotique, bilatérale, généralisée (immunodépression).

Les autres localisations ou *formes topographiques* sont moins fréquentes (**encadré 31.A**). Une étude récente souligne que chez l'enfant comme chez l'adulte, une réactivation du VZV peut se produire en l'absence d'éruption cutanée et se manifester par une complication neurologique isolée, telle qu'une paralysie faciale d'apparence idiopathique<sup>17</sup>.

A  
Coll. D. BessisB  
Coll. D. Bessis

**Fig. 31.12** Zona généralisé chez une patiente immunodéprimée traitée par corticothérapie générale au long cours. Vésicules disséminées du visage (A) développées après un zona du pelvis (B)



**Tableau 31.4** Indications des antiviraux dans le zona (Conférence de consensus, Lyon 1998)

| Immunocompétent (AMM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Immunodéprimé (AMM)                                                                                                                       | Cas particuliers                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zona ophtalmique :</b><br>aciclovir 800 mg 5 $\times$ /j $\times$ 7 j<br>valaciclovir 1 g 3 $\times$ /j $\times$ 7 j<br>famciclovir 500 mg 3 $\times$ /j $\times$ 7 j<br><b>Zona toute localisation âge &gt; 50 ans :</b><br>valaciclovir 1 g $\times$ 3/j<br>famciclovir (Oravir) 500 mg $\times$ 3/j $\times$ 7 j | Tout zona sera traité par aciclovir IV pendant 7 à 10 j<br>Adulte : 10 mg/kg/8 h<br>Enfant ou adulte dénutri : 500 mg/m <sup>2</sup> /8 h | <b>Recommandations :</b><br>Chez le sujet âgé de moins de 50 ans et si facteurs prédictifs d'algies persistantes :<br>— valaciclovir : 1 g $\times$ 3 j<br>— famciclovir : 500 mg $\times$ 3 j pendant 7 j |
| <b>Le traitement doit débiter dans les 48 à 72 heures</b>                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                            |

**Zona de l'immunodéprimé** <sup>11,18</sup>

Chez l'immunodéprimé, l'éruption prend souvent un aspect ulcéro-hémorragique et nécrotique (fig. 31.11). Elle peut être bilatérale ou toucher plusieurs métamères. Dans 40 % des cas, c'est un zona généralisé qui débute par une éruption zoniforme, suivie de vésicules disséminées sur tout le corps (fig. 31.12). Le risque est alors accru d'une atteinte polyviscérale et de la survenue d'autres complications. C'est en particulier le cas chez le patient infecté par le VIH qui est exposé à la nécrose rétinienne aiguë et à la leuco-encéphalite. C'est encore sur ce terrain immunodéprimé que des traitements prolongés par des antiviraux peuvent aboutir à une sélection de souches résistantes à l'aciclovir. Une étude de cas-témoins chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique met en évidence une relation étroite entre une réactivation du VZV et le diagnostic de lupus érythémateux systémique, probablement liée au déficit immunitaire inhérent à la maladie auto-immune et aux traitements immunosuppresseurs <sup>19</sup>.

**Traitement du zona**

Le traitement local est le même que pour la varicelle. Le traitement antiviral par aciclovir, valaciclovir ou famciclovir doit débiter dans les 48 à 72 heures après le début de l'éruption (tableau 31.4). Selon l'indication AMM, chez l'immunocompétent, le zona ophtalmique, quel que soit l'âge du patient, et le zona de toute localisation chez les sujets de plus de 50 ans, seront traités par antiviraux. Chez l'immunodéprimé, la voie intraveineuse est conseillée. Rappelons que la corticothérapie générale ne présente pas de bénéfice à long terme sur la prévention des algies post-zostériennes. Celles-ci seront traitées par des antalgiques classiques, en réalité peu efficaces ou la carbamazépine dans les algies trigéminées. La gabapentine a un effet antalgique et également sur la restauration du sommeil. Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, désipramine) sont une bonne indication à condition d'être mis en œuvre précocement. On réservera les opiacés par voie orale à des doses adaptées en cas de douleurs persistantes et rebelles. Enfin, on a proposé l'électrostimulation et la capsaïcine en applications locales, mais leurs effets thérapeutiques sont en réalité anecdotiques.

**Herpès cutanéomuqueux**

**L**es infections à *herpes virus simplex* (HSV) de type 1 et 2 sont parmi les viroses humaines les plus répandues dans le monde. L'herpès cutanéomuqueux en est la manifestation clinique la plus fréquente ; maladie habituellement bénigne, en particulier dans sa forme récurrente, elle peut conduire à des complications viscérales qui peuvent se révéler gravissimes, et à des complications neurologiques ou néonatales. La découverte de l'aciclovir en 1977 a révolutionné la thérapeutique antivirale, car cette molécule inhibe sélectivement la synthèse de l'ADN d'HSV et se révèle très efficace et remarquablement tolérée. Elle a transformé le pronostic des infections herpétiques. Des avancées biologiques notables ont permis ces vingt dernières années une connaissance accrue de la physiopathologie de l'infection herpétique caractérisée par une réplication virale le plus souvent silencieuse, mais qui est devenue une maladie chronique contagieuse dont la prise en charge thérapeutique et prophylactique est aujourd'hui exemplaire <sup>22</sup>.

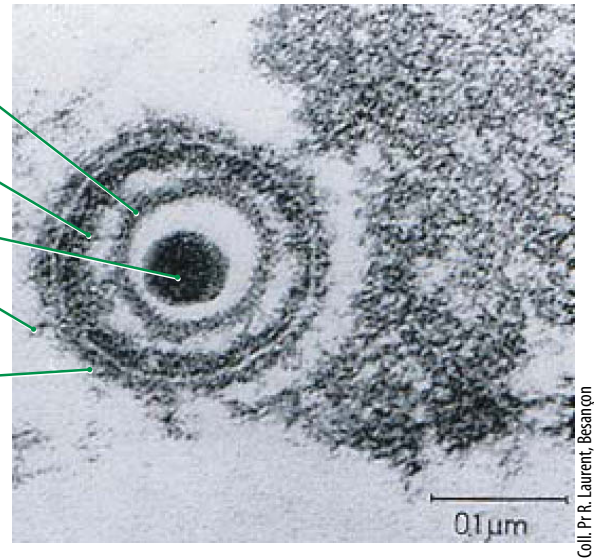
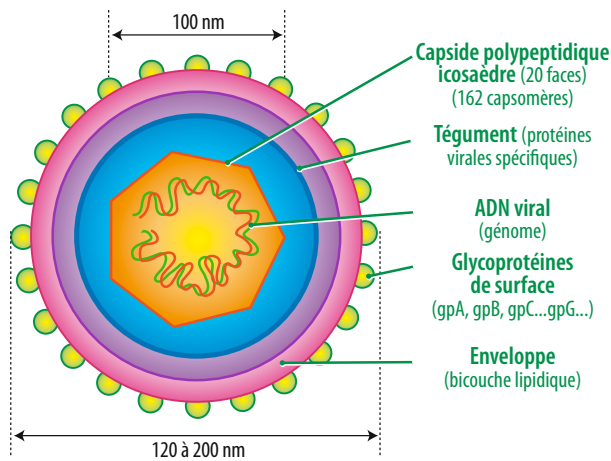
**Virus herpès simplex : structure et cycle de réplication**

Deux types antigéniques différents, HSV1 et HSV2, sont infectants chez l'homme, lequel constitue le seul réservoir de virus. Ce sont des virus (fig. 31.13) dont le génome est un ADN linéaire double brin contenu dans une capsidie icosaédrique d'un diamètre de 100 nm, faite de 162 capsomères, entourée d'une enveloppe constituée d'un double feuillet lipidique dans laquelle sont insérées des glycoprotéines. La taille du virus varie de 150 à 200 nm. Entre la capsidie et l'enveloppe, on observe en microscopie électronique une substance amorphe, appelée tégument, composée de protéines spécifiques jouant un rôle essentiel dans le cycle de réplication du virus. Au total, une trentaine de protéines sont contenues dans les virions. Le génome code plus de 80 protéines, dont des protéines de régulation, de structure et des enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN viral.

Trois groupes de gènes viraux interviennent dans un ordre rigoureusement déterminé en trois phases successives <sup>23</sup> :

- les gènes  $\alpha$  (très précoces), codant les protéines régulatrices de la transcription ;
- les gènes  $\beta$  (gènes précoces) codant les protéines enzy-





Cott. P.R. Laurent, Besançon

**Fig. 31.13** Particule virale complète d'*herpes simplex virus*

matiques du métabolisme des acides nucléiques et de la réplication du génome viral ;

- c. les gènes  $\gamma$  (gènes tardifs) codant les protéines structurales des virions.

La synthèse de l'ADN viral exige la présence d'au moins sept protéines enzymatiques, dont l'ADN polymérase, nécessaires et suffisantes à la réplication. La thymidine kinase (TK), impliquée dans le métabolisme des nucléotides viraux et dans la réparation de l'ADN, n'est pas indispensable à la réplication. Ces deux enzymes sont les cibles potentielles de l'aciclovir et l'étude des souches résistantes a montré que des mutations de leurs gènes (*pol* et *tk*) aboutissent à une diminution ou à une perte complète de leur activité enzymatique.



### Primo-infection, latence, récurrences

Lors d'un premier contact avec HSV1 ou HSV2 (*primo-infection symptomatique ou asymptomatique*), le virus infecte l'épithélium cutané ou muqueux (muqueuse buccale ou génitale) à la faveur d'une micro-abrasion (contact direct avec des sécrétions infectées ou avec une surface muqueuse), puis les ramifications cutanées des terminaisons nerveuses sensibles (fig. 31.14). Les nucléocapsides viraux sont acheminés par voie rétro-axonale rapide jusqu'au corps neuronal des ganglions sensitifs (ganglions trigéminal, sacré) où se produit une multiplication virale dans certains neurones permissifs. C'est alors que va s'établir une *infection latente* caractérisée par la persistance du génome sans expression virale ni réplication : elle commence environ 10 jours après le début et va durer toute la vie. Grâce à elle, le virus échappe à la réponse immunitaire humorale et cellulaire de l'hôte infecté, mais aussi à l'action des substances antivirales qui agissent uniquement sur la réplication. Sous l'effet de stimuli divers (encadré 31.B), le virus peut être réactivé, reprendre un cycle de réplication complet, migrer le long de l'axone et réapparaître à la surface cutanée ou

muqueuse où il se réplique : c'est l'*herpès récurrent* siégeant toujours au même endroit ou dans une région proche. Des facteurs neuronaux spécifiques pourraient être à l'origine d'une réactivation virale contrôlée par des facteurs transcrits associés à l'état de latence (*latency associated transcripts* [LATs]).



### Réponse immunitaire

Après la primo-infection herpétique se produit une *réponse humorale* avec l'apparition relativement tardive d'anticorps de type IgM précoces et transitoires (disparaissant en 3 mois), puis d'anticorps de type IgG et IgA persistants. Sur le plan diagnostique, la sérologie herpétique classique détectant les anticorps dirigés contre des antigènes communs aux deux types HSV1 et HSV2, présente un intérêt limité car elle ne permet pas de les distinguer et de plus, les titres des IgG sont fluctuants et les IgM peuvent réapparaître lors d'une récurrence. Seule une séroconversion à une valeur diagnostique au cours d'une primo-infection herpétique.

Le rôle fonctionnel de ces anticorps dans le contrôle de l'infection paraît limité ; ils n'empêchent pas la diffusion du virus et ne protègent pas l'organisme des récurrences et

### Herpès : stimuli des récurrences HSV

**Fièvre**

**Maladies infectieuses**

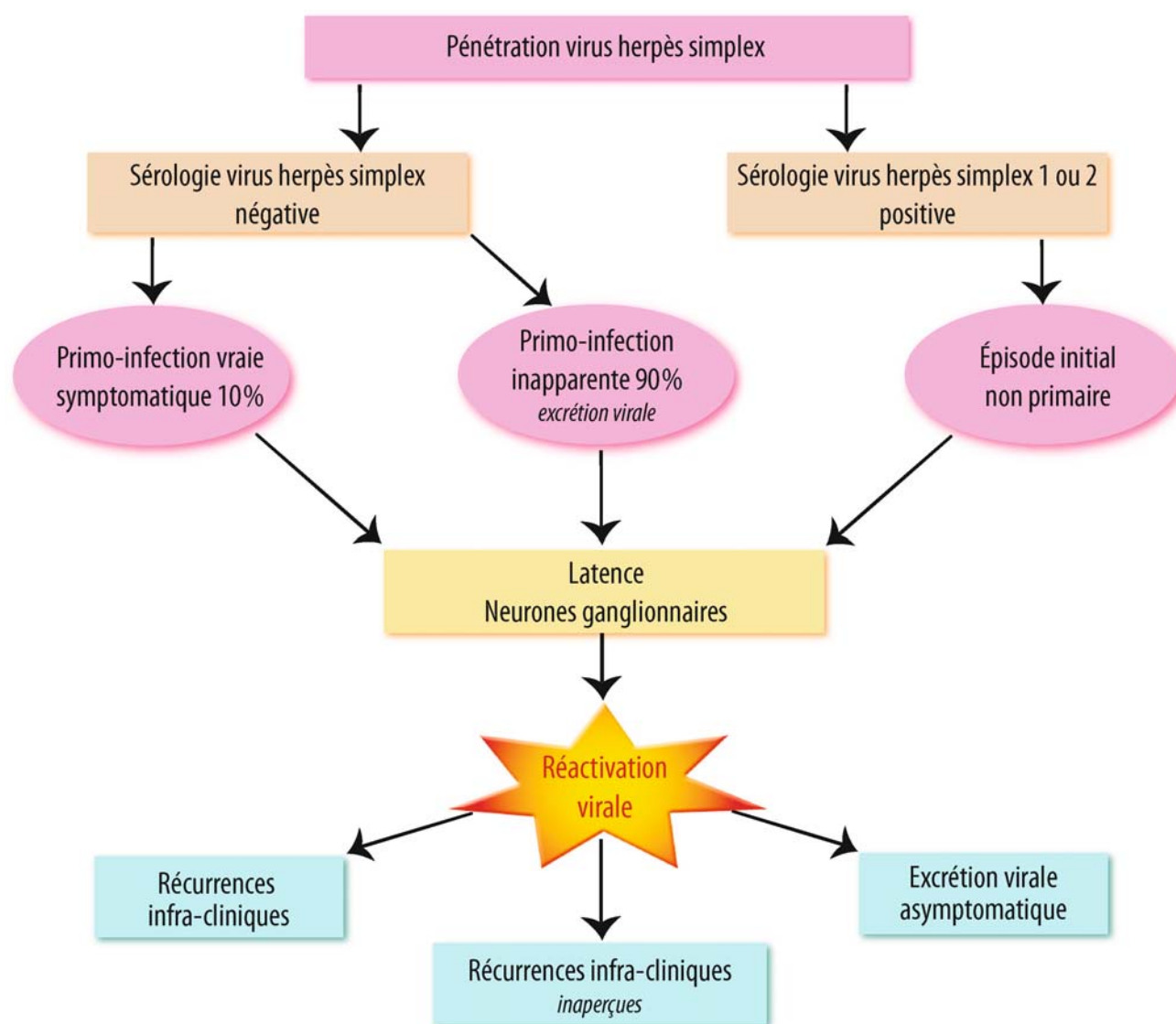
**Traumatismes externes** : chirurgie, dermabrasion, resurfaçage, agents chimiques, irradiations UV et lasers

**Statut hormonal** : menstruations, corticoïdes

**Immunodépression cellulaire** : iatrogène, infectieuse

**Choc émotionnels** : angoisse, dépression, stress, rapports sexuels

**31.A**



Coll. Pr R. Laurent, Besançon

**Fig. 31.14** Cycle évolutif de l'infection herpétique

des réinfections. Cependant, dans des modèles animaux, ils limitent les réinfections par des souches exogènes et jouent un rôle majeur en bloquant la diffusion du virus vers le système nerveux<sup>24</sup>.

La réponse immunitaire cellulaire joue en revanche un rôle majeur aussi bien lors de l'infection primaire que lors des récurrences en contrôlant la sévérité de l'infection herpétique. Chez l'immunodéprimé, l'infection HSV est toujours plus sévère, chronique ou disséminée, exposant plus volontiers le patient à des complications viscérales, en particulier neurologiques<sup>25</sup>.

Des ulcérations chroniques sévères dues à HSV chez des patients infectés par le VIH traduisent un profond déficit immunitaire avec des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/ml. Cependant, l'immunité cellulaire n'empêche pas la réactivation et les récurrences au cours desquelles la réponse immunitaire ne survient que lorsque des lésions cytopathogènes se produisent au niveau de la peau, permettant seulement de limiter leur sévérité et leur extension<sup>24</sup>.

## Épidémiologie

L'homme est le seul réservoir de virus pour HSV et la contagion est strictement interhumaine. Ce sont des personnes infectées abritant le virus dans les ganglions sensitifs, l'excrétant par intermittence au niveau de la muqueuse buccale ou des muqueuses génitales et le transmettant par contact direct intime.

### HSV1

HSV1 touche essentiellement la région céphalique (herpès orolabial, oculaire) et moins souvent la région génitale ; il se transmet par contact direct avec un sujet excrétant du virus lors d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion asymptomatique présente dans la muqueuse ou la salive<sup>26</sup>. Les sports de contact (lutte, rugby) sont des circonstances possibles de contamination. La fréquence accrue des pratiques sexuelles orogénitales favorise l'émergence des infections génitales à HSV1 (15 à 40 % des cas).

Selon plusieurs études européennes, plus de la moitié des épisodes primaires d'herpès génital sont dus à HSV1 chez la femme<sup>27</sup>. Une baisse de l'acquisition d'HSV1 dans l'enfance pourrait aussi en être l'explication.

### Herpès oro-labial

Il est très fréquent dans le monde. Dans les pays développés, 20 % des enfants de moins de 5 ans, 40 à 60 % des adultes de 20 à 40 ans sont infectés par HSV1. Cette prévalence est plus élevée (70 à 80 %) dans les pays en voie de développement<sup>23</sup>. En France, 70 % des adultes sont séropositifs pour HSV1<sup>28</sup>.

### HSV2

La transmission d'HSV2 se fait par contact génital (et aussi par contact oro-génital). La probabilité de transmission après un contact est inconnue, mais elle est beaucoup plus probable en cas de lésion patente, qu'il s'agisse en particulier d'une infection primaire, mais aussi d'une récurrence. Cependant, l'excrétion virale asymptomatique joue probablement un rôle épidémiologique majeur. Selon des études prospectives sur des couples hétérosexuels, le taux annuel de transmission d'HSV2 est de 10 % (la transmission est majorée dans le sens homme-femme : 18,9 %). De plus, 70 % des cas de transmission au partenaire non infecté ont eu lieu quand le partenaire source était asymptomatique<sup>29</sup>. Une infection HSV1 antérieure a un effet protecteur relatif (antigénicité croisée)<sup>30</sup>.

### Herpès génital

L'herpès génital est l'infection sexuellement transmissible ulcéreuse la plus fréquente dans le monde ; il est en progression dans les pays développés depuis une vingtaine d'années : on estime à 107 millions le nombre de personnes infectées dans le monde et à plus de 6 millions de personnes infectées en Europe. En France, l'herpès génital touche 2 millions de personnes. Quatre-vingt pour cent des personnes infectées sont asymptomatiques ou non reconnues par le patient lui-même et/ou par le médecin et seulement 20 % des personnes infectées sont effectivement reconnues comme ayant un herpès génital<sup>31</sup>.

L'acquisition d'HSV2 se fait à partir de l'âge de 15 ans et les facteurs de risque sont liés principalement à la sexualité, en particulier le nombre des partenaires sexuels, une sexualité précoce et des antécédents de maladie sexuellement transmissible<sup>30,32</sup>. Une séropositivité pour HSV2 (tests sérologiques spécifiques de type) est un marqueur de l'infection génitale toujours susceptible de réactivation<sup>33</sup>.

Les études de séroprévalence donnent ainsi une idée beaucoup plus proche de la réalité de l'épidémie. Dans la population générale, les taux sont de 20 à 30 % pour la tranche d'âge des 15 à 29 ans, de 35 à 60 % pour les 60 ans<sup>23</sup>. En Europe, la séroprévalence HSV2 dans la population générale révèle une grande variation des taux selon les pays (4 à 24 %) : 24 % en Bulgarie, 14 % en Allemagne, 9 % aux Pays-Bas, 4 % en Angleterre<sup>34</sup>. En France, la séroprévalence HSV2 dans la population générale est de 17,2 %, plus élevée chez la femme (17,9 %) que chez l'homme (13,7 %). Le

taux de séropositivité HSV2 chez la femme enceinte varie beaucoup selon les études, de 7 à 33 %<sup>35</sup>, il passe à 55 % chez les patients consultant pour une IST<sup>36</sup>.

Une excrétion virale asymptomatique traduit une réactivation de l'infection génitale HSV2. Il a été démontré dans plusieurs études que plus de 80 % des patients HSV2 séropositifs excrétaient du virus dans les muqueuses génitales (cervicales, vulvaires, anales), même en l'absence d'antécédents rapportés d'herpès génital<sup>37</sup>.

Chez l'homme, le taux d'excrétion (pénis, méat, urètre) est similaire. Cette excrétion virale est plus fréquente dans les 7 jours précédant ou suivant une récurrence clinique et, surtout, elle est deux fois plus fréquente dans les 3 mois suivant une infection primaire et chez les femmes ayant plus de 12 récurrences annuelles. On ne peut plus considérer l'herpès génital comme une maladie récurrente intermittente avec des périodes de latence plus ou moins longues : c'est devenu une maladie chronique et contagieuse, même en dehors des crises où il existe une répllication virale silencieuse.

### Herpès néonatal

L'herpès néonatal est une maladie heureusement rare : en France, son incidence est estimée à 0,3 à 1 pour 10 000 nouveau-nés, soit environ 20 cas par an. HSV2 est largement prépondérant (90 % des cas), mais HSV1 est également transmissible<sup>38</sup>. Au Danemark, une étude a retrouvé une augmentation significative des infections néonatales entre 1977 et 1991 (2,36 à 456/100 000)<sup>39</sup>. Dans 70 % des cas, la contamination a lieu à l'accouchement lors du *passage dans la filière génitale* d'une patiente excrétrice du virus au moment de l'accouchement. Le risque de contamination augmente en cas de rupture prématurée des membranes de plus de 6 heures, de monitoring fœtal (électrodes sur le scalp) et en cas de nombreuses lésions virales cervico-vaginales<sup>40,41</sup>. Le risque d'herpès néonatal doit être modulé selon les circonstances cliniques de l'infection maternelle<sup>42</sup> et en fonction de la charge virale des lésions. Ce risque est de 50 à 75 % en cas de primo-infection symptomatique, de 25 % si la primo-infection est asymptomatique, de 3 à 5 % chez une femme ayant eu une récurrence la semaine précédant l'accouchement, de 0,4 % si l'excrétion virale est asymptomatique.

Dans deux tiers des cas, le nouveau-né se contamine à partir d'une femme sans antécédent connu d'herpès génital, avec un risque de contamination de 1 pour 10 000<sup>40,43</sup>.

Les populations à risque dépistables sont donc les femmes séropositives pour HSV2 (risque potentiel d'excrétion virale à l'accouchement) et les femmes séronégatives pour HSV2 dont le partenaire a des récurrences d'herpès génital. La sérologie HSV spécifique de type peut trouver là des indications utiles à la prévention d'un herpès néonatal.

La contamination *in utero* par voie transplacentaire, lors d'une virémie maternelle ou plus rarement transmembranaire, est une éventualité rare à l'origine d'une infection congénitale grave (5 à 14 % des cas). L'infection congénitale secondaire à une recrudescence est exceptionnelle. En période *néonatale*, la contamination du nouveau-né peut



se faire à partir de l'herpès oro-labial ou génital, symptomatique ou non, chez la mère ou dans l'entourage de l'enfant. Elle peut être nosocomiale à partir d'un membre de l'équipe soignante ou d'un autre enfant infecté<sup>22</sup>.

### Co-infection HSV-VIH

Les ulcérations génitales, dont l'étiologie la plus fréquente dans le monde est devenue l'infection HSV2, favorisent la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La prévalence de l'infection HSV2 dans les populations générales adultes de l'Afrique subsaharienne et d'Amérique du Sud y est très élevée, avec des taux de 30 à 80 % chez la femme, de 10 à 50 % chez l'homme. En Asie, on relève des taux importants un peu plus faibles, de 10 à 30 %<sup>44</sup>. Cette prévalence est encore plus élevée chez les populations à risque d'infections sexuellement transmissibles (consultants IST, prostitués), pouvant atteindre un taux de 80 %. Dans ces pays, le taux de séroprévalence est corrélé à la prévalence du VIH. La co-infection HSV-VIH y est très élevée, avec une prévalence de 30 à 80 % selon les populations étudiées. L'herpès génital est devenu l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH<sup>45</sup>. La séroprévalence HSV2 est associée à une augmentation du risque VIH, avec un risque relatif de 2,1 (95 % IC 1,4-3,2)<sup>46</sup>. On a pu calculer que le pourcentage de risque variait avec la séroprévalence HSV2 dans la population ; ainsi, lorsqu'elle atteint 80 %, près de la moitié des infections VIH sexuellement transmissibles sont attribuées à HSV2.

Cette co-infection fréquente VIH-HSV2 résulte pour une part du même mode de transmission sexuelle des deux virus, des mêmes facteurs de risque sexuels, mais aussi de facteurs inflammatoires et tissulaires qui augmentent la contagiosité, comme les autres IST, ulcéreuses ou non (sécrétions génitales). Les études *in vitro* apportent d'ailleurs des arguments en faveur d'une synergie des deux virus et du rôle de la charge virale dans la transmission transcutanée du virus<sup>47</sup>.

Cette interaction entre HSV2 et VIH se traduit également sur les plans clinique et évolutif, avec influence réciproque d'une infection sur l'autre. L'infection HSV2 pourrait stimuler la réplication du VIH dont il augmente la charge virale, muqueuse et plasmatique, mais il n'a pas été démontré qu'HSV2 pouvait aggraver la maladie<sup>48,49</sup>. Réciproquement, l'infection VIH, par l'immunodépression, aggrave la maladie herpétique en majorant la fréquence et l'expression clinique des récurrences (ulcérations chroniques) et en augmentant l'excrétion virale asymptomatique<sup>25</sup>.



## Manifestations cliniques

### Herpès oro-facial

Deux situations cliniques principales sont individualisées, la primo-infection qui se manifeste par une gingivo-stomatite aiguë et la récurrence qui réalise le plus souvent un herpès labial.

La *primo-infection herpétique oro-faciale* est asymptomatique dans 90 % des cas<sup>22</sup>, survenant habituellement dans

l'enfance. Patente dans 10 % des cas, elle réalise le plus souvent une *gingivo-stomatite aiguë* due à HSV1 dans la très grande majorité des cas. HSV2 est moins fréquemment en cause. Après une incubation de 6 jours en moyenne (2 à 12 jours), la forme typique de l'enfant réalise un tableau fébrile à 39-40 °C pendant 4 à 6 jours, accompagnant une stomatite érythémateuse diffuse invalidante parsemée de multiples érosions aphtoides, touchant la partie antérieure de la cavité buccale et les lèvres, qui sont érosives et croûteuses (fig. 31.15). Dysphagie, vomissements et refus d'alimentation peuvent conduire à une déshydratation, principale complication chez le nourrisson. Une pharyngite est souvent notée et l'examen clinique révèle la présence d'adénopathies cervicales sensibles à la palpation. L'évolution est le plus souvent favorable et se fait vers la guérison en 10 à 15 jours, durée considérablement raccourcie par un traitement par l'aciclovir. L'excrétion virale dure en moyenne 8 jours mais peut être prolongée jusqu'à 20 jours. Une primo-infection oro-labiale peut s'observer au cours de la grossesse, pouvant se compliquer d'hépatite herpétique de pronostic parfois redoutable<sup>50</sup>.



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.15** Pustules confluentes du palais au cours d'une primo-infection herpétique orale à HSV-1

Les autres localisations sont d'un diagnostic plus difficile. La *conjonctivite aiguë ponctuée superficielle*, le plus souvent unilatérale et douloureuse, se traduit par un larmoiement, une photophobie, un œdème des paupières et des adénopathies prétragiques (fig. 31.16). La survenue possible d'une kératite avec ulcérations cornéennes superficielles impose une surveillance ophtalmologique. Chez l'adulte jeune ou l'adolescent, une stomatite aiguë peut se compliquer de pharyngite, laryngite, œsophagite herpétique. La rhinite herpétique associe une rhinorrhée à des vésico-pustules périnariaires et des douleurs causalgiques très évocatrices.

Les *récurrences* sont dues à une réactivation herpétique faisant suite à la reprise du cycle transcriptionnel viral dans les neurones. Les facteurs prédisposant aux récurrences, leur fréquence et leur intensité sont pour une part sous la dépendance du système immunitaire. Les principaux stimuli déclenchant les récurrences herpétiques sont l'irradiation UV, les règles, la fièvre, une infection, la fatigue, le stress, la chirurgie dentaire (encadré 31.B).



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.16** Herpès naso-palpébral avec atteinte conjonctivale

Chez la femme enceinte, l'anesthésie péridurale avec de la morphine est un facteur favorisant la survenue d'un herpès labial<sup>26</sup>. Les récurrences oro-labiales sont moins fréquentes avec HSV2 qu'avec HSV1<sup>51</sup>.

La récurrence de l'herpès labial est précédée de quelques heures à quelques jours par des prodromes dans 85 % des cas (douleurs, sensations de prurit, picotements, douleurs au site de l'éruption) et ceux-ci annoncent une symptomatologie plus sévère de la récurrence. L'éruption se manifeste par une macule rouge plus ou moins oedémateuse, siégeant avec prédilection sur le bord externe d'une lèvre ou dans la région narinaire, le menton ou sur les joues, parfois dans la cavité buccale. Apparaissent rapidement sur cette macule des vésicules groupées en bouquet (3 à 10, parfois plus) (fig. 31.17), à contenu initialement clair puis trouble, pouvant confluer pour former une phlyctène à contour polycyclique, aboutissant à une ulcération qui se couvre de croûtes jaunâtres ou noirâtres. La cicatrisation survient en moyenne en 8 à 10 jours. Dix pour cent des patients ont encore des douleurs au 6<sup>e</sup> jour. Les récurrences les plus étendues sont les plus longues et les plus douloureuses. Elles laissent une macule érythémateuse persistante 15 à 20 jours, ou une cicatrice rarement indélébile. Plusieurs poussées successives peuvent devenir subintrantes avant la guérison, hâtée naturellement par l'aciclovir. Rarement l'épisode récurrent est accompagné de signes généraux, mais parfois il existe des névralgies dans le territoire du trijumeau.

La grande majorité des patients ont deux poussées annuelles, mais 5 à 10 % d'entre eux ont des récurrences plus fréquentes, plus de 6 poussées par an<sup>51</sup>.

On décrit des formes abortives, purement érythémateuses, des formes profuses, un herpès géant, des formes ulcéreuses, une glossite, une gingivo-stomatite diffuse, une ulcération orale unique aphte.

#### **Autres formes d'herpès cutané**

L'herpès facial développé dans les suites d'un *resurfaçage cutané* (dermabrasion mécanique, laser CO<sub>2</sub> *ultra pulse*, laser erbium ou peeling moyen et profond) est une complication survenant dans 5 à 7 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation HSV1 et un traitement préventif par aciclovir est préconisé la veille de l'intervention pour une



Coll. Pr.R. Laurent, Besançon

**Fig. 31.17** Récurrence herpétique labiale

durée de 14 jours. En effet, l'évolution peut s'avérer sévère sur ce terrain momentanément débilité par la destruction de l'épiderme et l'érosion épidermique, entraînant une dépression immunitaire cutanée transitoire.

Tous les sites cutanés peuvent être concernés par un herpès localisé, pouvant correspondre à une primo-infection ou à une récurrence isolée.

L'*herpès digital* (fig. 31.18) est une localisation particulière chez le personnel soignant où il peut être la conséquence d'une transmission par un patient atteint d'herpès buccal, en particulier en pratique dentaire, le risque étant maintenant moins élevé depuis le respect de règles d'hygiène plus strictes et le port de gants par les dentistes. Inversement, la transmission nosocomiale de l'herpès à partir de la main d'un soignant a été observée et une épidémie de gingivo-stomatite a même pu être identifiée aux États-Unis chez des patients consultant un cabinet dentaire, dont la source était une assistante dentaire<sup>50</sup>. L'origine du « panari herpétique » peut être aussi une piqûre septique chez une infirmière ou une couturière. La confusion avec un panari pyogène peut conduire à une intervention chirurgicale intempestive.

L'atteinte digitale ne résume pas cependant l'*herpès de la main*, car les localisations sont pulpaire, péri-unguéales, latéro-digitales, mais aussi palmaires et au poignet. HSV1 est isolé le plus souvent chez les jeunes de moins de 20 ans,



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.18** Herpès digital



HSV2 est retrouvé chez l'adulte et c'est la cause de toutes les récurrences<sup>51</sup>. Une grande majorité de ces patients avaient aussi des récurrences génitales, mais non simultanées<sup>52</sup>. L'*herpès gladiatorum* ou herpès cutané diffus est observé chez des athlètes (lutte, rugby, autres sports de combat rapproché) où le virus est inoculé à la faveur de traumatismes, blessures et abrasion cutanées exposant au risque d'herpès cutané, ou de lésions érosives multiples au site de contact, pouvant s'accompagner de signes généraux parfois sévères (fièvre, altération de l'état général). Une importante épidémie d'herpès gladiatorum a eu lieu aux États-Unis en 1991 chez 60 lutteurs qui ont présenté des lésions multiples à la tête avec une atteinte conjonctivale, aux extrémités et sur le tronc, accompagnées de signes généraux<sup>50</sup>.

On citera encore l'herpès de la joue (inoculé par un baiser), l'herpès du doigt sucé de l'enfant, l'herpès génital par contamination non sexuelle, les folliculites herpétiques, le syco-sis herpétique (folliculite virale de la barbe) se présentant comme des vésiculo-pustules périfolliculaires groupées, érythémateuses, ne répondant qu'à une chimiothérapie antivirale<sup>53</sup>.

### Herpès oculaire

C'est la première cause de cécité d'origine infectieuse dans les pays développés. Environ 300 000 cas d'herpès oculaire sont observés chaque année aux États-Unis<sup>23</sup>. En France, on dénombre environ 60 000 cas par an, avec un risque de récurrence de 20 à 45 % dans les 2 ans qui suivent le premier épisode<sup>54</sup>. HSV1 est le plus souvent en cause. Une atteinte cutanée ou labiale est associée à l'atteinte cornéenne dans 72 % des cas, ce qui souligne le rôle de l'auto-inoculation. C'est un motif fréquent de consultation, d'autant que les corticoïdes locaux fréquemment utilisés en ophtalmologie peuvent aggraver ou déclencher le tableau clinique en l'absence de couverture antivirale<sup>22</sup>.

Une kérato-conjonctivite herpétique est associée à une conjonctivite uni- ou bilatérale qui peut être folliculaire, suivie d'une adénopathie prétragienne. Le risque de cécité est dû en particulier à une atteinte cornéenne profonde (kératite stromale) entraînant des ulcérations géographiques de la cornée dans les cas sévères. Le diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente et la prise en charge est de la responsabilité de l'ophtalmologiste. Un traitement préventif par aciclovir est préconisé en cas de récurrences fréquentes (trois à quatre épisodes par an) ou en cas d'exposition à un facteur déclenchant connu (chirurgie oculaire, exposition aux UV, corticothérapie locale).

### Syndrôme de Kaposi-Juliusberg (surinfection cutanée herpétique)

C'est la surinfection herpétique d'une dermatose préexistante. Le terme d'« eczéma herpeticum » n'est plus recommandé dans la terminologie française ; on peut lui préférer le terme de surinfection herpétique. C'est une surinfection cutanée à HSV survenant chez un enfant présentant une poussée de dermatite atopique, infection primaire dans 80 % des cas. Le tableau clinique, d'emblée inquiétant, débute par une éruption de vésicules ombiliquées, groupées, d'extension progressive à une partie du corps (fig. 31.19),

pouvant même se généraliser, dans un contexte fébrile à 39-40 °C avec altération de l'état général, adénopathies et œdème facial. Une atteinte oculaire est possible. L'éruption devient pustuleuse et croûteuse et ne devra pas être confondue avec une impétiginisation de l'eczéma. Des complications neurologiques graves (méningo-encéphalite), viscérales ou septicémiques sont possibles.

Cette forme d'herpès cutané semble de plus en plus fréquente chez l'adulte<sup>50</sup>. Selon une étude récente, la moitié des patients étaient âgés de 15 à 24 ans, tous atopiques, et l'épisode était précédé d'une poussée d'herpès oro-facial ou avait succédé à un contact avec un proche atteint d'herpès. Chez tous les patients, les lésions ont débuté au niveau du visage pour s'étendre de façon descendante. La moitié des patients étaient fébriles.

Cette maladie est une indication formelle à la mise en route d'un traitement par aciclovir par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures, chez l'enfant comme chez l'adulte dans les formes sévères, ou le valaciclovir *per os* pendant 10 jours.

D'autres dermatoses peuvent se compliquer de surinfection herpétique : maladie de Darier, syndrome de Sézary, dermite séborrhéique, impétigo, gale, pemphigus, ichtyose, brûlures. Le diagnostic doit être envisagé devant l'aggravation ou la résistance au traitement de toute dermatose érosive<sup>50</sup>.

### Herpès génital

**Primo-infection herpétique génitale** La primo-infection correspond à un premier contact avec HSV et s'accompagne d'une séroconversion. Elle est à différencier d'une *primo-manifestation* ou *premier épisode non primaire*, symptomatique ou asymptomatique causée par HSV2 chez un patient HSV1 séropositif, ou, inversement, cliniquement moins sévère avec une excrétion virale plus courte. Asymptomatique dans 50 à 90 % des cas, elle peut être également totalement méconnue du patient. Une primo-infection symptomatique se manifeste 2 à 20 jours après un premier contact avec le virus (6 à 7 jours en moyenne) et atteint également



**Fig. 31.19** Surinfection cutanée herpétique au cours d'une dermatite atopique

Coll. D. Bessis



les deux sexes avec un degré de sévérité plus élevé chez la femme. Elle touche essentiellement les adolescents et les adultes jeunes, mais peut aussi se voir chez la petite fille <sup>22,55</sup>.

Souvent précédée de prodromes, douleurs, sensations de brûlure, paresthésies, prurit, dysurie, voire d'une rétention urinaire, un écoulement urétral ou vésical, la forme la plus typique réalise chez la femme une *vulvovaginite vésiculo-ulcéreuse* entraînant une gêne considérable, touchant la face interne des grandes et petites lèvres (fig. 31.20), pouvant gagner la face interne des cuisses et du périnée. Les vésicules vite érodées laissent des ulcérations de quelques millimètres de diamètre entourées d'un halo inflammatoire et dont le fond est recouvert d'un enduit blanchâtre. Souvent bilatérales, elles peuvent former des ulcérations extensives à contour polycycliques. Elles sont accompagnées d'un œdème vulvaire avec adénopathies inguinales douloureuses bilatérales. Les signes généraux sont présents dans 30 à 60 % des cas avec fièvre, myalgies, altération de l'état général, parfois même des signes méningés (méningite lymphocytaire aiguë spontanément résolutive).

Des formes plus discrètes, *atténuées ou éphémères*, typiques ou atypiques, se traduisent par une simple irritation, une fissure d'un pli, une exulcération vulvaire, un érythème non spécifique, une urétrite avec érosion du méat, une cervicite ou une proctite isolée : le diagnostic repose essentiellement sur la culture virale et la PCR.

Chez l'homme, la symptomatologie est souvent moins bruyante, souvent confondue avec un herpès récurrent : c'est un bouquet vésiculo-pustuleux sur fond érythéma-

teux, évoluant rapidement vers des érosions polycycliques balano-préputiales avec adénopathies ou vésiculo-pustules érosives sur le fourreau de la verge (fig. 31.21). Une prostatite ou une infection des glandes séminales est possible.

Dans les deux sexes, une localisation anale ou anorectale peut entraîner une rectite avec anite, en particulier chez l'homosexuel masculin. Des douleurs anorectales avec ténisme et écoulements parfois sanglants peuvent se produire, associés à des paresthésies sacrées, une rétention urinaire et des signes d'impuissance témoignant d'une atteinte sacrée. Ce sont des complications transitoires. À la rectoscopie, la muqueuse apparaît œdématisée et ulcérée <sup>55</sup>. L'évolution de la primo-infection herpétique se fait vers la guérison en 1 à 2 semaines en passant par une phase de crustation dans les zones cutanées. Une excrétion virale asymptomatique sur les muqueuses génitales peut persister jusqu'à 20 jours après l'épisode initial, parfois même jusqu'à 3 mois. Cette excrétion virale est observée dans les deux sexes, mais elle plus aisément identifiable chez les femmes au niveau du col ou de la vulve. On peut retrouver le virus au niveau de la peau du pénis chez l'homme, au niveau de l'urètre ou de la région péri-anale dans les deux sexes.



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.20** Primo-infection herpétique vulvaire



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.21** Primo-infection herpétique génitale du fourreau

**Herpès génital récurrent** Il survient chez un patient préalablement infecté par HSV2 ou HSV1. La fréquence des épisodes récurrents est très variable, parfois régulière chez un même patient. Ces épisodes sont moins fréquents avec HSV1 qu'avec HSV2. Un herpès récurrent sérologiquement défini peut se présenter comme un premier épisode clinique, soit chez des patients habituellement asymptomatiques, soit chez des patients chez lesquels le diagnostic d'herpès était complètement ignoré. Dix à quatre-vingt pour cent des premiers épisodes cliniques d'herpès génital correspondent en fait à une récurrence<sup>56</sup>. Pour un tiers des patients, les récurrences herpétiques sont rares (moins de 2 épisodes par an) ; un autre tiers se plaint d'au moins deux récurrences annuelles et un dernier tiers des patients a plus de 10 récurrences annuelles<sup>23</sup>. C'est un sérieux handicap et, pour le couple, le problème étant encore plus complexe en cas d'excrétion virale asymptomatique (« être un contaminateur permanent »).

Plusieurs études ont établi l'importance du retentissement de l'herpès génital sur la qualité de vie, l'impact psychologique et le rôle du stress et du niveau anxio-gène qui apparaissent comme des facteurs prédictifs des récurrences d'herpès génital<sup>22</sup>.

En pratique clinique, moins de 10 à 20 % des récurrences d'herpès génital sont symptomatiques ; rappelons aussi la très grande fréquence des excrétions virales asymptomatiques entre les récurrences cliniques, plus courtes qu'après une primo-infection mais observées même en l'absence d'antécédents reconnus d'herpès génital<sup>37</sup>, cause majeure d'herpès néonatal. L'excrétion virale asymptomatique est définie par la fréquence intermittente d'HSV isolé par culture ou par PCR, à partir d'un prélèvement au niveau des organes génitaux ou de la marge anale : aucune lésion n'est alors décelable à l'examen clinique.

Dans la moitié des cas, des prodromes annoncent 24 heures à l'avance la récurrence : hypo-esthésie ou dysesthésie locale avec sensation de cuisson au site éruptif, rarement accompagnée de signes généraux modérés, céphalées, névralgies de la cuisse, de l'aîne, du périnée.

L'éruption typique est un *bouquet de vésiculo-pustules* sur fond érythémateux évoluant vers des érosions ou des ulcérations à contour polycyclique avec adénopathies sensibles (fig. 31.22). Le siège est fixe pour un même patient (région génitale externe, fourreau de la verge, gland, prépuce chez l'homme, vulve et vagin chez la femme, pubis et anus dans les deux sexes). Des lésions multiples sont fréquentes (40 % des cas)<sup>56</sup> et des localisations extragénitales sont possibles (fesses, cuisses, doigts).

Ces formes typiques ne sont pas les plus fréquentes ; ce sont les *formes atypiques* qui rendent le diagnostic plus difficile et expliquent la grande fréquence des épisodes méconnus : formes très éphémères ou très atténuées, simple fissure génitale récidivante ou simple érythème, urétrite avec érosion du méat, cervicite ou proctite isolée.

Certaines formes d'herpès génital peuvent être très invalidantes : formes ulcéreuses, profuses, subintrales, causant un handicap psychologique majeur pouvant devenir une véritable maladie du couple, récidivant régulièrement après



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.22** Herpès génital récurrent : lésions vésiculeuses à base inflammatoire éparpillées du gland et du sillon balanopréputial

les rapports sexuels.

La durée des symptômes (douleurs, brûlures, prurit) est courte (2 à 5 jours) et celle de la cicatrisation de 5 à 10 jours. Le portage viral dure 2 à 4 jours avec une charge virale faible. À long terme, la fréquence des récurrences décroît avec le temps chez 75 % des patients infectés par HSV2, qu'ils aient été ou non traités par aciclovir, d'où la nécessité de réévaluer chez les patients ainsi traités l'intérêt de la poursuite du traitement<sup>22</sup>.



## Complications

### Complications neurologiques

Des travaux récents suggèrent que l'infection herpétique est une cause majeure de *paralysies faciales périphériques* du type Charles Bell<sup>53,57</sup>. Des paralysies faciales périphériques, apparemment essentielles, peuvent donc répondre, fréquemment semble-t-il, à des infections dues aux *herpesviridae* HSV, mais également VZV. La *méningo-encéphalite herpétique* est la plus fréquente des encéphalites virales ; elle entraîne le décès de 70 % des patients en l'absence de traitement antiviral, mais laisse des séquelles neurologiques sévères chez la plupart des survivants<sup>23</sup>. HSV1 en est la cause habituelle, faisant suite plus souvent à une réactivation qu'à une primo-infection. Elle survient à tout âge avec un pic de fréquence vers 50 ans. L'immunodépression n'est pas un facteur favorisant. On estime qu'il en survient une centaine de cas par an en France. Il s'agit d'une encéphalite focale et nécrosante dont le tableau débute par de la fièvre ou des céphalées, puis des signes neurologiques en foyers temporaux ou temporo-frontaux unilatéraux : troubles psychiques, aphasie, hallucinations auditives et olfactives et crises convulsives évoluant rapidement vers un coma profond fébrile. L'électro-encéphalogramme est plus précocement perturbé que l'imagerie par résonance magnétique (IRM cérébrale). La PCR dans le liquide céphalo-rachidien affirme le diagnostic viral. Le traitement par aciclovir, débuté tôt, a amélioré le pronostic de façon spectaculaire, offrant ainsi de bonnes chances de guérison<sup>58</sup>.



### Herpès de l'immunodéprimé

Chez les personnes immunodéprimées pour greffe d'organe ou de moelle, par chimiothérapie cytotoxique ou au stade SIDA, l'excrétion orale ou génitale d'HSV est fréquente et banale, mais cette récurrence peut être symptomatique, révélant un tableau clinique atypique sévère extensif ou particulièrement chronique (fig. 31.23).

Chez les greffés d'organe ou de moelle, l'excrétion virale asymptomatique atteint 80 % des cas en l'absence d'une prophylaxie antivirale<sup>59</sup>. L'infection herpétique symptomatique est plus sévère, extensive, chronique et multisites. Une *mucite herpétique* peut se développer, marquée par des ulcérations nécrotiques douloureuses des lèvres, de la région péri-buccale, pouvant s'étendre à la face et à la cavité buccale, rendant toute alimentation impossible.

L'*hépatite herpétique* observée chez des greffés d'organe (foie, rein), se développe en moyenne 18 jours après la transplantation et son pronostic est sévère avec une mortalité de 60 %<sup>25</sup>.

Chez les personnes infectées par le VIH, une infection herpétique cutanée chronique (plus de 1 mois) ou viscérale (œsophagite herpétique, infection broncho-pulmonaire) fait entrer le patient au stade C de la classification Centers for Diseases Control (CDC), c'est-à-dire au stade SIDA. La région anogénitale est élective pour des ulcérations cutanéomuqueuses chroniques, mais les autres localisations (buccale, linguale, oculaire, cutanée) sont concernées.

L'*œsophagite* est la plus fréquente des atteintes viscérales, apparaissant lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50 par ml. Révélée par une dysphagie, des douleurs thoraciques, des vomissements, une hémorragie digestive, de la fièvre, elle est confirmée par une fibroscopie œsophagienne qui montre des ulcérations pseudomembraneuses ou des lésions vésiculeuses qui seront biopsiées et prélevées pour confirmation virale.

Une *pneumopathie bilatérale* peut aussi s'observer dans le cadre d'une atteinte multiviscérale (rein, foie, surrénales) ou méningo-encéphalique, mais ces cas sont devenus exceptionnels<sup>22</sup>.



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.23** Herpès chronique, creusant et nécrotique, chez un patient immunodéprimé après greffe d'organe



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.24** Papules en « cocarde » du dos de la main au cours d'un érythème polymorphe récidivant post-herpétique

### Érythème polymorphe (EP)

L'herpès récurrent est la cause la plus fréquente d'EP post-infectieux. Cette éruption cutanée, ou cutanéomuqueuse, qui touche volontiers l'adulte jeune, est précédée de lésions herpétiques dans 65 % des cas, débutant 7 à 21 jours après le début de la poussée herpétique. L'éruption est constituée de maculo-papules rouge foncé de 2 à 3 cm de diamètre, prenant un aspect en « cocarde » (fig. 31.24), caractéristiques des sites cutanés (poignets, mains, cou, genoux), pouvant s'accompagner d'une atteinte muqueuse à type d'ulcérations conjonctivales, orales (fig. 31.25), anales ou génitales. Ces ulcérations muqueuses sont très douloureuses, en particulier dans la bouche et sur les lèvres. L'éruption dure 1 à 4 semaines et l'évolution à long terme, par poussées successives, rarement subintrantes, souvent fébriles car la récurrence est possible à chaque récurrence herpétique, justifie une prophylaxie virale au long cours. Le nombre de poussées d'EP est très variable d'un sujet à l'autre (de 1 à plus de 10 par an) et chez une même personne, la survenue d'un EP n'est pas constante après une recrudescence herpétique<sup>50</sup>.

La PCR sur biopsie objective de l'ADN d'HSV dans les lésions cutanées d'EP qui peut être considéré comme la conséquence d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.25** Ulcérations labiales au cours d'un érythème polymorphe



dirigée contre l'ADN polymérase virale contenu dans les kératinocytes<sup>60</sup>.

### Herpès néonatal

C'est une forme rare et grave d'infection herpétique touchant 5 nouveau-nés sur 10 000 et qui résulte le plus souvent d'une infection génitale HSV1 ou HSV2 maternelle<sup>58</sup>. Il n'y a pas chez le nouveau-né d'infection asymptomatique. L'herpès néonatal est localisé à la peau, aux yeux, à la bouche, dans 25 % des cas : c'est la forme la moins sévère, dont la mortalité est exceptionnelle mais qui peut s'accompagner dans 30 % des cas de complications neurologiques, malgré le traitement antiviral.

Un tableau clinique beaucoup plus sévère est celui de la *méningo-encéphalite herpétique* (45 % des cas) qui se traduit par de la fièvre, des convulsions, un coma, ainsi que par des signes oculaires et cutanéomuqueux. Le liquide céphalo-rachidien révèle la présence de lymphocytes (50 à 100 par ml) avec protéinorachie et baisse du glucose.

Un tableau encore plus sévère est celui d'un *herpès viscéral disséminé* et septicémique avec hépatite ictérique nécroisante, purpura, hémorragies, pneumonie et atteinte cérébroméningée. Spontanément la mortalité de ces deux formes est de 50 %, avec de lourdes séquelles neuropsychiques touchant la moitié des survivants. La PCR appliquée aux prélèvements biologiques (sang, LCR) est d'une aide considérable au diagnostic des infections herpétiques néonatales<sup>61</sup>.

La prévention repose sur l'évaluation du risque, la décision de la césarienne et l'administration d'aciclovir.



### Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de l'herpès permet de confirmer l'infection virale dans les indications suivantes : lésions cutanées muqueuses atypiques, formes graves et résistantes au traitement, encéphalite aiguë post-natale, hépatite herpétique, herpès néonatal, excrétion asymptomatique<sup>58</sup>.

Le *cytodiagnostic sur frottis* et la *biopsie cutanée* sont des examens simples et rapides, mais non pathognomoniques (mêmes aspects dans la varicelle et le zona). On observe un effet cytopathogène caractérisé par la présence de kératinocytes ballonnisants avec bourgeonnement nucléaire. On peut réaliser un *immunocyto-diagnostic* par immunofluorescence ou immunopéroxydase ou la détection d'antigènes par technique Elisa à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques. Ces techniques s'appliquent à des lésions cutanéomuqueuses et ont l'avantage d'une exécution rapide, mais leur spécificité fait parfois défaut.

L'isolement du virus par inoculation à des cellules en culture *in vitro* est la technique de référence apportant la certitude du diagnostic. Le produit du prélèvement (produit de raclage de vésicules cutanéomuqueuses, salive, sécrétions pharyngées, génitales, larmes, LCR, sang, urine) doit être porté au laboratoire (dans un milieu de transport adapté aux produits lésionnels et écouvillonnage à + 4 °C) dans un délai n'excédant pas 4 heures. Un effet cytopathogène évocateur est observé en 1 ou 2 jours ; en cas d'excrétion

### Traitement de la primo-infection herpétique

Indiqué dans tous les cas. Réduit la sévérité des s. cliniques et la durée d'exécution. N'empêche pas la survenue des récurrences.

#### Adulte

aciclovir comprimé 200 mg  $\times$  5  $\times$  10 j

#### Enfants < 2 ans

aciclovir comprimé 250 mg/m<sup>2</sup>/8 h  $\times$  10 j

#### Formes sévères

aciclovir IV 5 mg/kg/8 h  $\times$  8 j

valaciclovir Zelitrex comprimé 500 mg  $\times$  2/j  $\times$  10 j

famciclovir Oravir comprimé 250 mg  $\times$  3/j  $\times$  10 j

31.C

asymptomatique, le délai est de 4 à 5 jours, mais raccourci si on détecte des antigènes viraux par immunomarquage de la culture cellulaire inoculée. L'isolement du virus (virus infectieux) est indispensable pour déterminer leur sensibilité aux antiviraux<sup>58</sup>.

La *polymerase chain reaction* (PCR) fait appel à l'amplification des séquences d'ADN viral, permettant la détection du virus en très faible quantité dans un tissu, mais elle ne signifie pas que le prélèvement contient du virus infectieux. Elle est plus sensible que l'isolement en culture et c'est la méthode de choix dans le diagnostic de la méningo-encéphalite herpétique (biopsie cérébrale, LCR).

La *sérologie herpétique spécifique de type* par les techniques d'Elisa et de Western-Blot permet la détection d'anticorps dirigés contre des glycoprotéines de surface spécifiques d'HSV1 ou d'HSV2. Ces techniques permettent la réalisation d'études séroépidémiologiques qui ont fait largement progresser les connaissances épidémiologiques de l'infection herpétique<sup>30</sup>. Leur spécificité est telle que la découverte d'une séropositivité HSV2 est synonyme d'infection herpétique, en particulier génitale, toujours susceptible de réactivation<sup>37</sup>.

En pratique clinique, les indications sont à définir. La séropositivité HSV1 ou HSV2 marqueur d'une infection latente peut se révéler utile dans certaines formes atypiques d'herpès (culture virale négative). La sérologie HSV2 peut aussi apporter des renseignements utiles chez des couples sérologiquement discordants et chez la femme enceinte, pour apprécier au mieux les risques d'herpès néonatal<sup>22</sup>.



### Traitement<sup>22,62</sup>

La découverte de l'activité anti-herpétique de l'aciclovir date de 1977 (G. B. Elion et G. Hitchings, prix Nobel 1988). L'acycloguanosine, analogue nucléosidique original, est le prototype de la molécule antivirale efficace spécifique et peu toxique. Une méta-analyse de 30 essais randomisés *versus placebo* (3 364 patients) vient de confirmer l'efficacité clinique de cette molécule, l'absence d'effets secondaires et de résistances acquises chez l'immunocompétent. Le bénéfice de l'aciclovir excède largement les risques dans tous les cas de figure cliniques. De plus, l'aciclovir améliore la qualité de vie des patients ayant un herpès récurrent.

**Primo-infection herpétique**

Le traitement de l'infection herpétique primaire orale ou génitale repose sur l'aciclovir par voie générale (encadré 31.C) : aciclovir 1 g/j en 5 prises pendant 5 à 10 jours selon la sévérité du tableau clinique. Les cas les plus sévères seront traités d'emblée par la voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures, poursuivi par voie orale par valaciclovir (Zélitrex) à la dose de 500 mg 2 fois/j pendant 5 jours.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, la posologie est ajustée en fonction de la surface corporelle : 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures. Une suspension buvable d'aciclovir est préconisée chez l'enfant de moins de 6 ans. Le valaciclovir (Zélitrex comprimés 500 mg) a l'avantage d'une posologie réduite pour une même efficacité en raison d'une biodisponibilité accrue. Le famciclovir (Oravir comprimés 250 mg 3 fois/j) a une efficacité comparable mais n'a pas l'AMM dans cette indication.

L'adjonction d'un traitement local n'a pas d'intérêt démontré. Les signes cliniques régressent rapidement dès l'instauration du traitement et l'évolution est considérablement raccourcie.

Le traitement évite les complications mais ne prévient pas la survenue ultérieure de récurrences, quelle que soit la précocité de la mise en œuvre. Une étude a montré une réduction de 90 % de l'excrétion virale asymptomatique dans tous les sites anatomiques et chez tous les patients de l'étude<sup>63</sup>. Par ailleurs, un travail récent vient de démontrer qu'une prise quotidienne de valaciclovir est capable de réduire la transmission d'HSV2 entre couples sérologiquement discordants, en relation monogame<sup>64</sup>.

**Herpès récurrent**

**Traitement curatif** Le traitement oral par aciclovir ou valaciclovir n'est indiqué que dans les formes sévères d'herpès récurrent oral ou génital, par aciclovir à la dose de 200 mg 5 fois/jour pendant 5 jours ou de valaciclovir 500 mg, 2 comprimés par jour pendant 5 jours (encadré 31.D). Le bénéfice thérapeutique est limité puisqu'il ne fait que réduire de 1 à 2 jours la durée d'évolution de l'herpès génital. On recommande donc ce traitement dans les formes entraînant une

gêne importante et en cas de risque de contagion<sup>62</sup>.

**Traitement local** Le traitement local par topiques antiviraux peut être proposé dans les formes peu sévères et peu fréquentes d'herpès oro-labial ; ils raccourcissent légèrement l'évolution : ibacitabine (Cutherpès), aciclovir gel à raison de 4 à 6 applications par jour dès les premiers symptômes. Aucun traitement local n'a fait la preuve de son efficacité ou de son intérêt dans l'herpès génital.

**Traitement prophylactique** L'aciclovir à la dose de 400 mg 2 fois/jour a été évalué positivement dans l'herpès oro-labial (non induit par le soleil) puisqu'il réduit la fréquence des récurrences mais a un effet suspensif. Il est indiqué en cas de récurrences fréquentes (au moins 6 récurrences annuelles) ou de retentissement socio-professionnel. Une évaluation doit être effectuée tous les 6 à 12 mois. Dans l'herpès solaire, il n'y a pas d'AMM dans cette indication et il est conseillé d'utiliser des photoprotecteurs. L'aciclovir, le valaciclovir, le famciclovir par voie orale ont prouvé leur efficacité dans la prévention des récurrences herpétiques génitales. Toutes les études confirment la remarquable efficacité de l'aciclovir en traitement continu préventif chez la femme comme chez l'homme, à la dose de 400 mg 2 fois/j : il retarde les récurrences et diminue le nombre des récurrences sans les abolir totalement. Il prévient les récurrences à 3 à 5 ans chez 25 à 30 % des patients<sup>23</sup>. Le traitement améliore aussi l'état psychologique des malades en diminuant l'anxiété et les signes de dépression<sup>62</sup>. Il diminue également le portage viral asymptomatique chez les femmes atteintes d'herpès génital récurrent et peut contribuer à la prévention de la transmission<sup>63,64</sup>. Le valaciclovir est prescrit à la dose quotidienne de 500 mg (Zélitrex 1 comprimé/j) et le famciclovir à la dose de 250 mg 3 fois/j, mais ce dernier n'a pas d'AMM dans cette indication en France.

**Herpès de l'immunodéprimé**

Le traitement curatif de l'herpès cutanéomuqueux de l'immunodéprimé nécessite la voie veineuse dans les formes sévères : aciclovir 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures chez l'enfant ou 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte. Ces doses sont doublées en cas de méningo-encéphalite herpétique. Ce traitement réduit l'incidence des infections symptomatiques, en particulier dans l'hépatite herpétique et accélère la guérison des lésions cutanéomuqueuses<sup>25</sup>.

Chez les greffés d'organe, en particulier les greffés de moelle, un traitement préventif systématique est la règle et son efficacité a fait pratiquement disparaître les manifestations cliniques. Le traitement est donné dès la greffe pour une durée minimale de 2 à 3 mois jusqu'à la reconstitution immunitaire. L'aciclovir est administré par voie intraveineuse pendant les 3 premières semaines (5 mg/kg 2 fois/j chez l'adulte, 250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/j chez l'enfant), puis *per os* à la dose de 200 mg 4 fois/j. En cas d'insuffisance rénale, la dose est adaptée à la clairance de la créatinine. Le valaciclovir a la même efficacité.

La plupart des souches virales résistantes sont observées chez les immunodéprimés, le mécanisme de cette résistance étant dû le plus souvent à une réduction ou à une perte de l'activité de la thymidine-kinase virale. Elles sont

**Traitement de l'herpès génital et orolabial récurrent**

Recommandé en cas de gêne importante et/ou en cas de risque de contagion.

aciclovir comprimé 200 mg × 5/j × 5 j

valaciclovir Zélitrex comprimé 500 mg × 2/j × 5 j

**Traitement prophylactique de l'herpès génital et orolabial récurrent**

Recommandé si plus de 6 récurrences par an ; réduction des récurrences de 80 %. Prévention des récurrences de 25 à 30 %.

aciclovir comprimé 400 mg × 2/j

valaciclovir Zélitrex comprimé 500 mg × 1/j. Réévaluation à 1 an (Conférence de consensus 2001)

31.D

isolées chez 5 à 7 % des patients immunodéprimés, qu'ils soient greffés ou infectés par le VIH au stade SIDA. Le traitement alternatif repose sur des agents antiviraux qui ne requièrent pas l'activation de la thymidine-kinase pour être actifs. C'est le foscarnet (Foscavir), un inhibiteur de la polymérase virale efficace à la dose de 60 mg/kg par 8 heures. Dans les cas plus rares de résistance à ces deux antiviraux, le cidofovir (Vistide) peut être proposé à la dose 5 mg/kg de poids en perfusion une fois/semaine. La toxicité rénale de ces deux substances impose une surveillance attentive de la fonction rénale.

### Herpès néonatal

L'herpès néonatal est une urgence thérapeutique, même dans sa forme localisée, en raison de la fréquence, de la rapidité et de la gravité d'une dissémination secondaire. Le traitement doit être mis en route sans attendre les résultats des prélèvements virologiques. La dose recommandée d'aciclovir par voie intraveineuse est de 20 mg/kg toutes les 8 heures pendant 21 jours pour les formes neurologiques et disséminées, 14 jours pour les formes localisées<sup>62</sup>. Malgré cela, la mortalité reste de 61 % dans les formes disséminées et de 14 % dans les formes neurologiques. Un traitement préventif est proposé chez le nouveau-né qui présente une méningite ou une méningo-encéphalite d'allure virale, lorsque le père ou la mère ont des antécédents d'herpès génital ou oro-labial, avec une posologie recommandée pour le traitement curatif. Ce traitement présomptif est interrompu si l'évolution et les résultats virologiques infirment le diagnostic<sup>62</sup>.

L'utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir est également préconisée chez la femme enceinte, dans certaines indications. En cas de primo-infection ou d'infection initialement primaire, survenant pendant le mois qui précède l'accouchement, l'aciclovir est prescrit à la dose de 200 mg 5 fois/j *per os* jusqu'à l'accouchement. Ce traitement diminue le taux de césariennes et le nombre de récurrences au moment de l'accouchement<sup>65</sup>.

La césarienne est indiquée dans tous les cas où il existe des lésions herpétiques pendant le travail, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une récurrence. Elle sera discutée en l'absence de lésions herpétiques s'il n'y a pas eu de traitement antiviral de l'épisode primaire survenu au cours du dernier mois. L'accouchement par voie basse est autorisé si cet épisode primaire a été traité par aciclovir ou s'il date de plus d'un mois.

Une récurrence herpétique pendant la grossesse sera traitée par aciclovir selon les modalités habituelles. La césarienne est recommandée en cas de lésions herpétiques au moment du travail et sera discutée si le début de l'épisode remonte à moins d'une semaine. L'accouchement par voie basse est autorisé si la récurrence date de plus de 7 jours<sup>62</sup>. Rappelons que le traitement par aciclovir au cours de la grossesse n'a entraîné aucun effet malformatif ou fœto-toxique, selon l'analyse d'un millier de grossesses exposées. L'absence de risque n'est pas prouvée cependant et la prudence reste nécessaire. Dans toutes les situations de grossesse exposée, les examens virologiques constituent une aide à

la décision (culture virale et/ou détection d'antigènes). En cas d'antécédents d'herpès génital avant ou après la grossesse, un prélèvement systématique pour culture au niveau de l'endocol est conseillé à l'entrée au travail.

Rappelons enfin qu'il n'y a plus d'intérêt à réaliser une césarienne, quelle que soit la situation clinique, si la rupture des membranes a eu lieu depuis plus de 6 heures. Des prélèvements oculaires et pharyngés seront réalisés chez le nouveau-né si la mère présente lors du travail des lésions évocatrices d'herpès. Les traitements locaux n'ont pas apporté la preuve de leur utilité clinique au cours de la grossesse.

## Infections à virus Epstein-Barr

**L**e virus Epstein-Barr (EBV), de la famille des *Herpesviridae*, infecte 95 % de la population mondiale. La primo-infection, lorsqu'elle est symptomatique, se manifeste par une mononucléose infectieuse. EBV a un tropisme particulier pour les lymphocytes, car il établit une infection latente, ce qui le conduit à être associé à diverses pathologies ou proliférations lymphoïdes, comme le lymphome de Burkitt des Africains, à partir duquel il a été isolé pour la première fois<sup>66</sup>. Il est associé également à différents lymphomes non hodgkiniens, se manifestant notamment au cours de l'infection par le VIH. Il a aussi la capacité d'infecter les cellules épithéliales (kératinocytes, épithélium oro-pharyngé) et il intervient dans le développement de carcinomes du nasopharynx. Il est enfin à l'origine de diverses manifestations cutanéomuqueuses chez l'immunocompétent comme chez l'immunodéprimé. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement antiviral spécifique de l'EBV<sup>67</sup>.



### Virus EBV : structure, cycle viral et physiopathologie de l'infection

L'EBV appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des gamma-*Herpesviridae*, genre lymphocryptovirus (voir [tableau 31.1](#)). Le virion mesure environ 200 nm de diamètre et il est constitué d'une enveloppe séparée de la capsid icosaédrique par le tégment. Le génome de l'EBV est constitué d'un ADN linéaire bicaténaire.

Au cours de la *primo-infection* qui a lieu habituellement par voie respiratoire (gouttelettes de salive), beaucoup plus rarement par voie sanguine ou par voie génitale, le virus atteint les lymphocytes B directement ou après avoir traversé le tissu épithélial amygdalien. Le virus peut alors se disséminer dans le système lymphoïde par les lymphocytes B infectés, sans virémie. Ces lymphocytes B prolifèrent et produisent des virus qui en infectent d'autres<sup>67</sup>.

Pour pénétrer dans la cellule, l'EBV se fixe sur la membrane cellulaire par interaction entre la glycoprotéine virale d'enveloppe gp 350/220 et la molécule CD 21, récepteur des fractions C3 du complément présent sur les lymphocytes B et T, ainsi que sur les cellules épithéliales.



Dans les cellules épithéliales, le virus EBV peut se répliquer en entraînant la mort cellulaire et en libérant des virions (cycle lytique). Après pénétration du virus dans les lymphocytes B, le génome linéaire se circularise et reste dans la cellule immortalisée sous forme épisomale. La *phase de latence* ainsi établie est caractérisée par la production de 10 protéines de latence et de deux ARN non codants. Parmi ces protéines, certaines (EBNA 1, 2, 3, LMP1) sont nécessaires à l'immortalisation et à la transformation des lymphocytes et des cellules épithéliales<sup>67</sup>. Plusieurs types de latence (I, II, III) sont décrits et caractérisent les différents lymphomes EBV induits. La latence de type 0, définie *in vivo* chez le sujet séropositif, correspond à l'expression de la seule protéine LMP2A. Au sein des organes lymphoïdes secondaires peut se produire une prolifération lymphoïde B en phase de latence de type III, associée à une répllication virale. Chez le sujet immunocompétent, la *réaction immunitaire cellulaire* contrôle cette prolifération, tandis qu'une excrétion virale asymptomatique peut se manifester<sup>67</sup>. Le rôle de l'immunité cellulaire est donc primordial et fait intervenir les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques (CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>) dirigés contre le virus EBV (grands lymphocytes atypiques du syndrome mononucléosique). La réaction humorale se traduit par l'apparition d'anticorps dirigés contre les protéines de l'enveloppe (gp 85 et gp 350/220), de la capsid (anticorps anti-VCA), et des gènes précoces (anticorps anti-ZEBRA, anti-EA). Ensuite apparaissent les anticorps anti-EBNA dirigés contre les protéines de la phase de latence. Les examens sérologiques consistent en la recherche d'anticorps spécifiques EBV : IgG anti-VCA qui persistent toute la vie, IgM anti-VCA qui détectent une infection EBV récente (test d'immunofluorescence). La recherche des anticorps anti-EBNA est plus tardive, pendant la convalescence et ceux-ci persistent toute la vie.

### Épidémiologie

Quatre-vingt-dix à 95 % de la population adulte des pays occidentaux possèdent des anticorps anti-EBV<sup>68</sup>, la séroconversion ayant lieu avant l'âge de 5 ans (50 %), puis entre 10 et 20 ans. EBV est un virus fragile qui se transmet essen-

tiellement par la salive (baisers) et le sujet infecté excrète du virus pendant plusieurs mois après la primo-infection. D'autres modes de transmission sont possibles : transfusion sanguine, greffe tissulaire ou d'organe.

### Manifestations cliniques

L'infection EBV du sujet immunocompétent se traduit le plus souvent par une séroconversion asymptomatique ou une maladie aiguë bénigne, la mononucléose infectieuse, qui est à opposer à celle du sujet immunodéprimé (infections, réinfections) dont la morbidité et la mortalité sont élevées. Les pathologies tumorales liées à l'EBV sortent du cadre de ce chapitre.

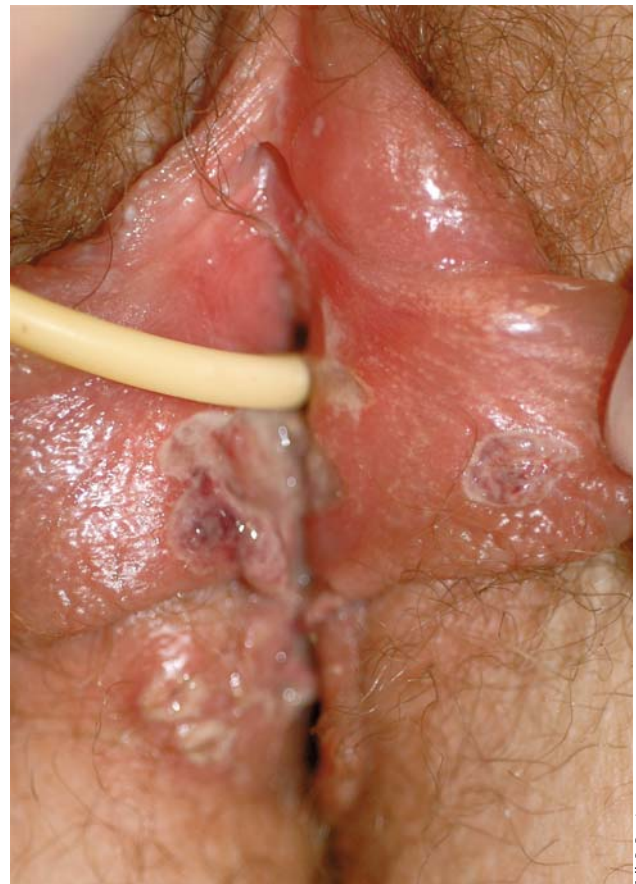
#### Primo-infection EBV du sujet immunocompétent : mononucléose infectieuse (MNI)

Elle survient essentiellement chez l'adolescent et l'adulte jeune et se caractérise par la *triade* fièvre, angine, polyadénopathies. Présente dans 90 % des cas, la fièvre persiste en moyenne 10 à 15 jours et s'accompagne d'une *angine rouge* ou à fausse membrane, d'adénopathies cervicales et généralisées, d'une splénomégalie et d'asthénie intense. Une éruption cutanée sous la forme d'un exanthème maculopapuleux disséminé survient dans 10 à 20 % des MNI. Il est quasi constant (90 % des cas) chez les sujets traités par am-



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.26** Exanthème maculopapuleux de la face antérieure du thorax survenant au deuxième jour après la prise d'ampicilline au cours d'une primo-infection EBV



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.27** Ulcérations aiguës vulvaires de Lipschütz



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.28** Lésions leucokératosiques du bord latéral de la langue au cours d'une leucoplasie orale chevelue

picilline (fig. 31.26), dont le rôle déclenchant n'est toujours pas expliqué<sup>69</sup>. Sur le plan hématologique existe un syndrome mononucléosique dans 70 % des cas avec hyperlymphocytose et présence de grands lymphocytes atypiques et hyperbasophiles (30 % des lymphocytes). Ce sont des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> activés. L'augmentation des transaminases signe la cytolysé hépatique constante. L'évolution se fait vers la guérison en 15 à 20 j avec asthénie persistante. Des complications peuvent être observées : purpura thrombopénique, rupture splénique, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale, péricardite, myocardite, ulcérations œsophagiennes, syndrome d'activation macrophagique avec exanthème transitoire<sup>68</sup>.

#### Autres manifestations cutanéomuqueuses

Une infection EBV peut se manifester chez l'enfant dans un tableau associant une fièvre, un énanthème et un exanthème papulo-vésiculeux ou papuleux des faces d'extension des membres, des fesses, du visage, caractérisant l'acrosyndrome de Gianotti-Crosti dont l'EBV serait une étiologie fréquente aux États-Unis<sup>70</sup>.

D'autres tableaux dermatologiques ont été trouvés associés à une infection EBV : un syndrome éruptif papuleux ou purpurique en « gants et chaussettes » habituellement causé par un parvovirus B19 serait dû à EBV dans 28 % des cas<sup>71</sup>. EBV pourrait être aussi l'un des agents étiologiques du syndrome de Kawasaki. On a décrit également des éruptions urticariennes avec cryoglobulinémie, des érythèmes polymorphes, des granulomes annulaires disséminés, des érythèmes annulaires centrifuges<sup>68</sup>. Des ulcérations génitales à type d'ulcérations aiguës de la vulve de Lipschütz (fig. 31.27) chez les adolescentes sont décrites au cours d'une séroconversion EBV<sup>72-74</sup> avec PCR et culture positive pour EBV dans les ulcérations. La guérison est obtenue en deux semaines sans récurrence.

#### Infection EBV post-primaire

Des exanthèmes maculo-papuleux sont décrits chez des patients immunodéprimés, associés à une réactivation de l'infection EBV (sérologie spécifique).

La leucoplasie orale chevelue (LOC) initialement décrite chez les patients immunodéprimés infectés par le VIH, est également documentée chez des greffés d'organe (immunosuppression iatrogène) et rarement chez l'immunocompétent<sup>75-77</sup>. Il s'agit d'une infection épithéliale de la muqueuse linguale où la détection d'EBV est associée à une immunodépression sévère. Sa prévalence au cours du SIDA est de 15 à 20 %, taux considérablement réduit avec les trithérapies antirétrovirales. Elle est caractérisée cliniquement par des lésions leucokératosiques striées transversalement et ondulées, le long des bords latéraux (fig. 31.28), débordant parfois sur le dos de la langue où elles forment des plaques blanchâtres. Elle peut être associée à une candidose orale pseudo-membraneuse. L'examen histopathologique montre une hyperacanthose avec parakératose et des kératinocytes ballonisés (différents des koilocytes HPV induits). Au microscope électronique peuvent être observées des particules virales encapsulées de 240 nm. EBV-DNA est détecté par hybridation *in situ* ou PCR dans le noyau des kératinocytes. L'évolution est fluctuante, faite de rémissions et de récurrences, liées à l'état immunitaire des patients.



## Diagnostic biologique de l'infection EBV

### Sérologie non spécifique

Elle recherche des anticorps de type IgM produits par stimulation polyclonale des lymphocytes B secondaire à l'infection par EBV ; présents dans 70 à 80 % des cas de MNI de l'adolescent, ils disparaissent en quelques mois. La réaction de Paul-Bunnell-Davidson est une méthode d'hémagglutination ; il existe aussi un MNI-test sur lame.

### Sérologie spécifique

Par des techniques d'immunofluorescence et immunoenzymatique, on recherche des anticorps anti-VCA et anti-EA (antigènes précoces), tous deux produits par les antigènes du cycle lytique, témoin d'une infection répliquative. Les anticorps anti-EBNA sont produits par les antigènes de latence. Un grand nombre de trousses commercialisées sont disponibles pour des examens de routine.

### Immunohistochimie

Le diagnostic d'infection EBV peut se faire par immunohistochimie grâce à des anticorps monoclonaux correspondant à diverses protéines (antigènes de latence, antigènes du cycle lytique), permettant de préciser dans les tissus pathologiques le type I, II ou III de latence<sup>67</sup>, en particulier dans les syndromes lymphoprolifératifs.

### Biologie moléculaire

Par hybridation *in situ*, on met en évidence soit l'ADN viral, soit les transcrits EBER exprimés en phase de latence. La PCR est une alternative à l'isolement viral en culture cellulaire avec des méthodes permettant une semi-quantification de la charge virale, encore en développement.

## Infections à cytomégalovirus

**L**es cytomégalovirus (CMV) font partie de la famille des *Herpesviridae*, classés avec le HHV6 et HHV7 dans la sous-famille des bêta-herpesviridae (voir [tableau 31.1](#)). Ubiquitaires, ils touchent une large proportion des populations puisque plus de 80 % des adultes sont séropositifs. Peu pathogènes chez l'hôte immunocompétent, les manifestations cliniques des infections à CMV sont conditionnées par l'état des défenses immunitaires et sont généralement sévères chez les sujets immunodéprimés et chez le fœtus ou le nouveau-né. Les manifestations dermatologiques ne sont pas habituelles mais, lorsqu'elles sont présentes, en particulier chez l'immunodéprimé, elles sont très diverses et n'apparaissent pas suffisamment spécifiques au dermatologue pour permettre un diagnostic clinique. Le diagnostic positif repose sur l'histologie et la biologie, en particulier la détection directe de l'antigène viral dans les leucocytes périphériques (antigénémie pp65)<sup>78</sup>.

Des traitements antiviraux efficaces et des stratégies de prévention ont profondément transformé l'évolution clinique de l'infection chez les immunodéprimés<sup>79</sup>.



### Virus CMV : structure, cycle viral, transmission et épidémiologie

La structure du CMV, qui mesure 150 à 200 nm de diamètre, est similaire à celle des autres membres de la famille des *herpesviridae*. Le génome est une molécule d'ADN linéaire bicaténaire enroulée autour d'un noyau de protéines ou core, entouré d'une capsidie icosaédrique comportant 162 capsomères, constituée de protéines dont la protéine majeure de 150 kDa (pUL86) et mineure de 34 kDa (pUL46). L'enveloppe, dérivée des membranes cytoplasmiques, porte à sa surface des protéines virales. Entre la capsidie et l'enveloppe, le tégument ou matrice est constitué d'au moins sept protéines dont six sont phosphorylées. Le virion comporte au total 35 à 40 protéines structurales auxquelles s'ajoutent des protéines cellulaires<sup>80</sup>.

L'homme est le seul réservoir de virus du CMV humain et le virus n'a de cycle complet que dans les cellules d'origine humaine : le fibroblaste humain en culture est la cible de choix pour l'étude de la multiplication virale et le diagnostic. La réplication virale se traduit par un effet cytopathogène caractéristique : grosse inclusion intranucléaire et inclusions cytoplasmiques multiples dans une variété de types cellulaires *in vivo*.

#### Infection primaire

Au cours de l'infection primaire, l'acquisition du virus par voie respiratoire, sexuelle, sanguine ou maternofoetale (transplacentaire, intra-utérine) est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire permettant au virus d'atteindre des organes et cellules cibles : glandes salivaires, reins, leucocytes, cellules endothéliales et fibroblastes, sites majeurs de prolifération des CMV. Les cellules endothéliales infectées, capables de répliquer abondam-

ment le virus, constituent l'interface entre les différents organes et la circulation sanguine. Elles transmettent le virus aux polynucléaires (où la protéine pp65 se localise dans le noyau) et aux monocytes circulants, eux-mêmes capables de répliquer le virus lors de leur différenciation en macrophages<sup>78</sup>.

Après la primo-infection, le virus persiste dans l'organisme à l'état latent, notamment dans les cellules endothéliales, les progéniteurs médullaires et les monocytes circulants, ainsi que dans de nombreux tissus (cellules endothéliales, fibroblastes et cellules musculaires lisses). Une excrétion virale prolongée peut se produire après l'infection primaire, pouvant persister des années, quelle que soit l'infection congénitale, périnatale ou post-natale<sup>81</sup>. Cette excrétion prolongée, qui traduit une réactivation virale asymptomatique, est source de contamination et joue un rôle épidémiologique certain. Elle se traduit par une virémie résultant d'une réplication virale dans le tractus génito-urinaire, une excrétion mammaire (transmission par le lait), salivaire et une excrétion génitale dans les sécrétions cervicales et le sperme (transmission sexuelle). Le taux de sécrétions cervicales chez la femme enceinte ou chez les consultants de IST varie selon les études de 3 à 35 %<sup>81</sup>. L'infection à CMV est donc aussi une infection sexuellement transmissible avec les mêmes facteurs de risque sexuels<sup>82</sup>. Quarante-vingt-dix à 100 % de la population pourraient être ainsi contaminés pendant l'enfance<sup>81</sup>. En France, le taux de séropositivité CMV est inférieur à 50 %. Dans les pays en voie de développement, le pourcentage de séropositivité CMV peut atteindre 90 à 100 %. Le virus latent, hébergé par les leucocytes présents dans les produits sanguins labiles et les cellules des *tissus greffés*, est responsable de l'infection ou de la réinfection du receveur. La *transmission verticale* touche environ 1 % des nouveau-nés et ainsi, l'infection à CMV est la plus fréquente des infections congénitales dans le monde<sup>80</sup>. Le taux de transmissions a été évalué de 31 à 50 % en cas de primo-infection de la mère et moins de 5 % au cours des infections secondaires.

#### Réactivation des CMV

La réactivation avec infection productive (infection secondaire) se produit surtout lors des états d'immunodépression ou de stimulation immunitaire allogénique. Deux tiers des patients greffés d'organes ont des signes d'infection CMV<sup>79</sup>, qu'il s'agisse de greffes de rein, cœur, poumon ou pancréas. Chez les greffés de moelle, l'infection CMV cause les taux de morbidité et de mortalité les plus élevés, environ 50 % de ces patients développant une infection CMV. Les principaux facteurs de risque sont une séropositivité CMV préalable du receveur et/ou du donneur et la survenue d'une GVH. La majorité des infections à CMV des greffés rénaux provient d'une réinfection par une souche transmise par l'organe greffé.

#### Patients atteints du SIDA

Ils excrètent souvent du CMV dans des sites multiples, comme d'ailleurs les patients transplantés d'organes<sup>78</sup>. Chez les patients infectés par le VIH, la prévalence de l'in-



fection CMV est très élevée : une séropositivité CMV est observée chez 90 % des homosexuels américains et chez 100 % de ceux ayant un SIDA. Les taux d'excrétions du CMV (urine, gorge, sang, sperme) augmentent avec la sévérité de la dépression immunitaire liée au VIH <sup>79</sup>. Les infections à CMV contribuent largement, directement ou indirectement, à la morbidité et la mortalité chez les patients ayant un SIDA.



## Manifestations cliniques

### Infection chez le sujet immunocompétent

L'infection est asymptomatique dans 90 % des cas et elle est bien tolérée lorsqu'elle est symptomatique.

La *primo-infection CMV du sujet (non immunodéprimé)* (adulte, enfant), après une incubation de 30 jours, associée à une fièvre à 39 °C souvent prolongée (3 semaines), des myalgies avec arthralgies (60 % des cas), des céphalées, une angine (40 %), une splénomégalie (40 %), des adénopathies superficielles et plus rarement une hépatomégalie. Le syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose et lymphocytes atypiques (grandes cellules mononuclées au cytoplasme hyperbasophile, 10 à 15 % des cellules), est presque constant. Une élévation modérée des transaminases est habituelle, de même qu'une thrombopénie. Des anomalies immunologiques sont assez souvent observées, comme la présence d'un facteur rhumatoïde, d'une hypergammaglobulinémie, de cryoglobuline, d'agglutinines froides et de facteurs antinucléaires (ANA). Le tableau clinique ressemble à une mononucléose à virus Epstein-Barr (EBV) mais la symptomatologie est moins sévère <sup>78</sup>. Une éruption cutanée est notée dans 30 % des cas, généralisée ou localisée aux membres, à type d'érythème maculeux, urticarien ou maculo-papuleux, morbilliforme, débutant au tronc (fig. 31.29), puis s'étendant aux membres avec respect des paumes et des plantes. L'éruption peut être purpurique lorsque la thrombopénie est franche. Chez l'enfant, le tableau peut-être celui d'une acrodermatite papuleuse de Gianotti et Crosti avec adénopathies superficielles et hépatite anictérique <sup>83</sup>. La prise d'ampicilline, comme dans la mononucléose à EBV, rend quasi constante l'éruption cutanée morbilliforme dont l'incidence augmente avec la durée du traitement <sup>84</sup>. Elle ne se reproduit pas lors de la prise isolée de l'antibiotique.

D'autres formes d'éruption cutanée ont été décrites : éruptions vésiculo-bulleuses, vasculite avec livédo, nodules et lésions nécrotiques, quelques observations isolées de PAN, d'érythème noueux, de syndrome de Sweet, d'érythème polymorphe.

Les complications (hépatite aiguë, méningo-encéphalite, polyradiculonévrite de Guillain-Barré, pneumopathie) sont rares. Le tractus digestif est aussi un site majeur de l'infection à CMV se caractérisant par des ulcérations œsophagiennes et des ulcérations coliques. Rétinite, conjonctivite, péricardite et myocardite sont aussi des complications observées au cours des infections à CMV.

Chez l'enfant de moins de 4 ans, l'atteinte pulmonaire domine avec bronchite et pneumonie et une toux persistant



**Fig. 31.29** Exanthème maculopapuleux du tronc au cours d'une primo-infection tardive à cytomégalovirus

plusieurs mois.

Le *syndrome CMV post-transfusionnel* se traduit par un syndrome mononucléosique. L'infection est causée par les leucocytes périphériques infectés par le CMV à l'état latent. Chez le sujet immunocompétent, l'infection primaire ou secondaire (réactivation, réinfection) est généralement asymptomatique <sup>82</sup>.

### Infection congénitale

L'infection à CMV congénitale (maladies des inclusions cytomégaliennes) est rare, son incidence étant de 0,5 à 2 % des nouveau-nés. L'infection de la mère passe généralement inaperçue. L'infection du fœtus ou du nouveau-né est le plus souvent asymptomatique. *L'échographie du fœtus* met en évidence des signes de fœtopathie dans 5 à 15 % des cas <sup>80</sup> : retard de croissance *in utero*, oligoamnios ou anasarque fœtoplacentaire, microcéphalie, épanchement péricardique, calcifications paraventriculaires, intrahépatiques. *À la naissance*, des anomalies sont présentes chez 10 % des nouveau-nés infectés. L'infection CMV généralisée est exceptionnelle (1-5 cas pour 10 000 naissances), mais sévère avec ictère, purpura, hépatosplénomégalie, pneumonie, microcéphalie et la mortalité est de 30 % à court ou moyen terme, les survivants restant porteurs de lourdes séquelles neurologiques. D'autres anomalies sont possibles : atrésie biliaire ou œsophagienne, sténose iléale ou du côlon, sténose pylorique, troubles neurologiques et psychomoteurs, calcifications intracrâniennes. Ce tableau est semblable à celui des autres infections congénitales (toxoplasmose, rubéole, CMV, herpèsvirus). Les formes moins sévères sont plus limitées et d'expression clinique et biologique variée. Souvent asymptomatique à la naissance, des séquelles peuvent apparaître tardivement (15 % des cas) : retard de croissance, retard mental et surdité <sup>83</sup>.

À l'origine des infections congénitales, la primo-infection maternelle représente un risque majeur, mais il peut s'agir aussi d'une infection secondaire par réinfection <sup>81</sup>.

### Infection au cours des greffes d'organes et de moelle

L'infection peut être asymptomatique comme chez le sujet immunocompétent et ne se traduire que par une excrétion virale témoin d'une réplication active (virémie, virurie, excrétion muqueuse). Le plus souvent, l'infection réalise un syndrome clinique infectieux fébrile isolé ou accompagné d'une atteinte viscérale : pneumonie, atteinte gastro-intestinale ou rétinite à CMV. La mortalité est très élevée (80 à 90 %) <sup>82</sup>.

Chez le transplanté rénal, plus de 80 % des primo-infections et plus de 20 % des réactivations sont symptomatiques. Rappelons que la GVH est un facteur de risque supplémentaire d'infection à CMV dont la sévérité dépend également du traitement immunosuppresseur. Les symptômes apparaissent 1 à 4 mois après la greffe d'organe <sup>79</sup>. L'atteinte gastro-intestinale est une cause majeure de mortalité : ce sont des signes d'œsophagite à CMV, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des hémorragies digestives et des perforations gastro-intestinales <sup>82</sup>. Une séropositivité CMV antérieure à la greffe de moelle allogénique est un facteur de risque élevé d'infections à CMV : l'alloréactivité favorise la réactivation virale, mais les receveurs de moelle autologue ont un risque identique : la pneumopathie interstitielle à CMV est la plus sévère des complications infectieuses, dont la mortalité est estimée à 15 %. Chez le greffé rénal, le CMV peut causer une glomérulopathie entravant le bon fonctionnement de la greffe.

### Infection au cours de l'infection par le VIH

Les infections à CMV sont une cause fréquente de maladie chronique et disséminée, souvent récurrente et pluriviscérale, chez les patients infectés par le VIH. Elles apparaissent à un stade avancé de l'immunodépression induite par le VIH (taux de lymphocytes CD4 < 50/mm<sup>3</sup>) et sont souvent associées à d'autres infections opportunistes chez lesquelles *Pneumocystis carini* est le principal agent pathogène. Par ailleurs, l'immunodépression induite par le CMV peut majorer celle induite par le VIH <sup>83</sup>. Une virémie à CMV est considérée comme un bon indicateur d'une infection active et d'une dissémination organique ; cependant, elle peut être présente longtemps chez un patient qui n'a pas de maladie CMV active <sup>85</sup>.

Une *rétinite à CMV* qui touche 15 à 45 % des patients atteints de SIDA <sup>79</sup> résulte généralement d'une infection disséminée. Avec les localisations gastro-intestinales, c'est la complication viscérale la plus fréquemment observée.

La *colite à CMV* se traduit par une diarrhée avec comme substratum anatomopathologique une vascularite sévère à CMV dans ces organes. D'autres localisations, pulmonaire, surrénalienne et cérébrale (encéphalite), peuvent compliquer le tableau, la plupart des patients ayant des localisations multiples <sup>82</sup>.

### Signes cutanéomuqueux

Les localisations cutanées des infections à CMV sont rares chez les patients immunodéprimés, exceptionnelles chez les sujets immunocompétents. Les signes cutanés observés peuvent être *non spécifiques*, ceux qui sont essentiellement

dus à des anomalies immunologiques, directement liées à l'infection virale ou bien ceux dus à une réaction allergique, par exemple l'éruption morbilliforme causée par l'ampicilline. Ce sont des exanthèmes maculopapuleux ou urticariens <sup>82</sup>. Histologiquement, on observe des signes de *vasculite* le plus souvent de type lymphocytaire, peu spécifique. Les manifestations cutanées de la maladie des inclusions cytomégalliques congénitales consistent en des lésions purpuriques pétéchiales, des éléments papulo-nodulaires infiltrés et des nodules rouge violacé dans lesquels on a pu décrire des aspects d'érythroïdèse dermique <sup>86</sup>.

Les *manifestations cutanées spécifiques* sont différentes selon le statut immunitaire des patients. Les *patients immunocompétents* (non infectés par le VIH) présentent le plus souvent des rashes morbillo-scarlatiniformes ou des éruptions papuleuses ou encore des lésions ulcérées, en particulier lors des stades précoces de l'infection à CMV ou des réactivations avec virémie, phase virale intra-endothéliale et vascularite <sup>82,85</sup>.

D'autres présentations cliniques ont été occasionnellement décrites : éruption acnéiforme, urticaire, lésions papulonécrotiques, papulo-vésiculo-bulleuses, nodules cutanés, sous-cutanés, plaques verruqueuses hyperkératosiques, ulcérations torpides.

Chez les *patients immunodéprimés infectés par le VIH* (SIDA), il s'agit presque toujours d'*ulcérations cutanéomuqueuses* siégeant dans la région uro-génitale et périanale (30 % des cas) (fig. 31.30), plus rarement sur les fesses, les cuisses, la langue, la muqueuse oropharyngée (fig. 31.31), les extrémités ou la face <sup>85</sup>. Elles surviennent à un stade avancé de l'infection VIH (lymphocytes CD4 < 50/mm<sup>3</sup>) et accompagnent généralement d'autres localisations viscérales avec virémie ou antigénémie pp65 et dissémination virale. De telles ulcérations peuvent aussi se manifester lors de la restauration immunitaire sous trithérapie antirétrovirale <sup>87</sup>. Ces ulcérations génitales et périanales posent des problèmes de diagnostic différentiel, en particulier avec les ulcérations dues à HSV, d'autant qu'une coexistence HSV/CMV est fréquente chez les patients VIH positifs <sup>88</sup>. La présence et le rôle du CMV dans les lésions cutanéomuqueuses de l'immunodéprimé est un sujet de controverse car la découverte de CMV



Coll. D. Bessis

**Fig. 31.30** Ulcérations superficielles polycycliques périanales compliquant une colite à cytomégalovirus chez un patient immunodéprimé





Coll. Pr. R. Laurent, Besançon

**Fig. 31.31** Ulcération muqueuse gingivale au cours d'une infection par cytomégalovirus chez un patient immunodéprimé infecté par le VIH (SIDA)

dans une lésion granulomateuse ou ulcérée n'est peut-être que le témoin d'une infection CMV systémique et signifie simplement l'expression d'une colonisation endothéliale durant la dissémination hématogène. Ce peut être aussi l'expression d'une réactivation CMV dans les cellules endothéliales. La relation de cause à effet est difficile à établir, mais si le CMV ne joue pas un rôle pathogène significatif, sa détection dans les lésions cutanéomuqueuses est impérative, car elle peut être le premier signe d'une infection à CMV et avoir un intérêt pronostique (indicateur d'une infection CMV généralisée ou viscérale concomitante)<sup>88</sup>. Des manifestations cutanéomuqueuses spécifiques du CMV ont été aussi occasionnellement décrites chez des patients immunocompétents, avec des tableaux cliniques variés tels qu'un rash purpurique avec bulles, nodules, livédo (adulte, enfant), un syndrome « gants-chaussettes », un érythème polymorphe, une éruption vésiculo-pustuleuse, un œdème aigu hémorragique du nourrisson, une maladie CMV disséminée au cours d'une pemphigoïde bulleuse traitée par corticothérapie générale<sup>82,86,89-92</sup>.

#### Méthode de détection et diagnostic virologique

1. Les indications d'un diagnostic virologique du CMV sont les suivantes<sup>80</sup> (fig. 31.32) :
  - détection d'une infection latente à CMV chez les donneurs de sang, les donneurs/receveurs d'organes ou de moelle, avant la greffe ;
  - diagnostic d'une infection active généralisée ;
  - diagnostic d'une atteinte viscérale, cutanée ou hématologique ;
  - diagnostic d'une infection à CMV chez la femme enceinte, le fœtus, le nouveau-né ;
  - surveillance virologique des patients à risque (receveur d'allogreffe, SIDA).
2. La culture virale sur fibroblaste embryonnaire est réalisée à partir de prélèvements de salive, sang, urine, fèces, sperme, sécrétions cervicales, liquide de lavage bronchoalvéolaire et biopsies tissulaires (peau, poumon, foie, rein). Les cultures sont observées 2 fois/semaine pour voir l'effet cytopathogène caractéristique qui apparaît

en 8 à 20 jours, parfois 6 semaines.

La virémie CMV est le critère diagnostique le plus spécifique d'une infection active, en particulier la détection de virus libre dans le plasma<sup>82</sup> qui démontre la dissémination sanguine.

3. La détection des antigènes viraux par immunopéroxydase, ou mieux par immunofluorescence indirecte à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques est rapide et simple et d'une grande sensibilité. L'antigénémie pp65 se traduit par la présence de la protéine pU283 dans le noyau des polynucléaires du sang circulant (délai de 2 à 3 heures entre prélèvement et laboratoire). Une technique de marquage par immunopéroxydase permet de détecter le CMV grâce à des anticorps monoclonaux sur tissu en paraffine<sup>93</sup>.

4. Les techniques d'hybridation (trousses commercialisées) et la PCR détectent l'ADN génomique du CMV qualitativement ou quantitativement.

L'hybridation *in situ* peut être réalisée sur tissus en paraffine fixés dans le formol et permet de localiser spécifiquement le génome viral dans les types cellulaires<sup>82</sup>. Par PCR, on détecte facilement l'ADN du CMV dans des cellules ou des tissus, mais cela ne renseigne pas sur son rôle pathogène et ne distingue pas une infection productive d'une infection latente. D'autres techniques d'analyse moléculaire le permettent, en particulier la détection des ARN messagers par PCR après transcription inverse (RT-PCR) ou par technique NASBA à partir de cellules nucléées qui signent l'infection active CMV<sup>80</sup>.

5. L'examen histopathologique d'une biopsie cutanée ou d'organe est un examen très utile, car il permet d'observer sur coupes anatomopathologiques la présence de cellules endothéliales élargies, irrégulières, contenant des inclusions intracytoplasmiques et intracellulaires (inclusions de Cowdry type A entourées d'un halo, trouvées dans la peau, le foie, le rein, le tractus digestif et le cerveau). Ces cellules sont intraluminales ou périvasculaires.

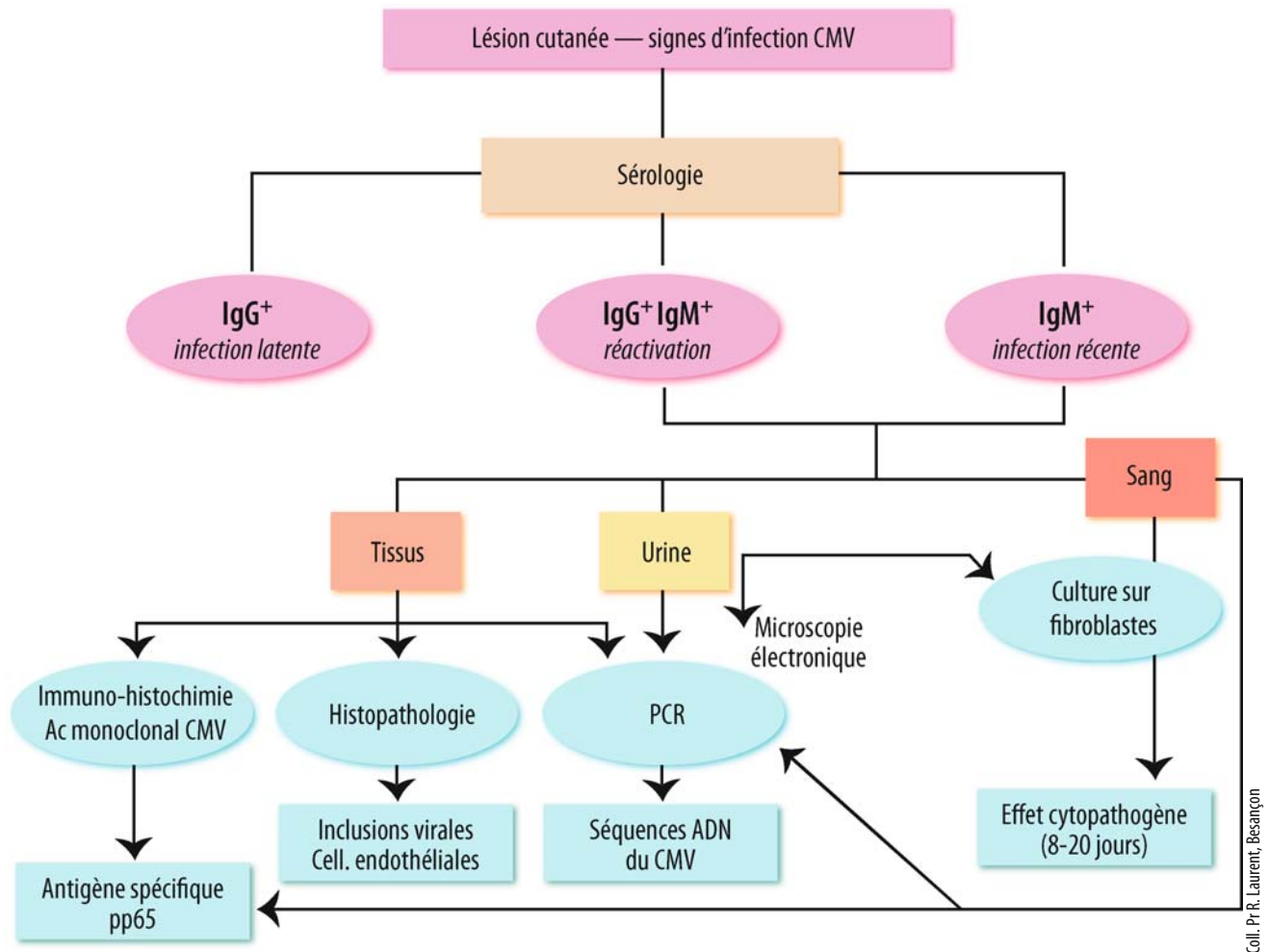


#### Traitement et prophylaxie<sup>79,80</sup>

Trois molécules antivirales sont actives *in vivo* et *in vitro* sur le CMV : le ganciclovir, le foscarnet et le cidofovir. Cependant, leur toxicité hématologique pour le ganciclovir, rénale pour le foscarnet et le cidofovir, limite leur emploi au traitement des infections sévères. Comme l'aciclovir pour le HSV, ces molécules n'agissent que sur les infections actives et n'ont aucun effet sur l'infection latente.

Dans la rétinite à CMV, chez les patients ayant un SIDA, le ganciclovir à la dose de 3 à 15 mg/kg stabilise la rétinite et améliore la vision dans 75 à 85 % des cas<sup>79</sup>. Le foscarnet peut être utilisé à la dose de 90 à 100 mg/kg/12 heures ou le cidofovir, une perfusion hebdomadaire de 5 mg/kg. Des injections intravitréennes de ganciclovir sont proposées si le traitement systémique est contre-indiqué ; l'inconvénient est l'absence de traitement systémique et la survenue possible de complications locales (décollement de la rétine, hémorragie dans le vitré). Un traitement d'entretien est





Coll. Pr. Laurent, Besançon

Fig. 31.32 Diagnostic de laboratoire et détection du CMV <sup>82</sup>

nécessaire pour prévenir les rechutes, traitement dont la durée sera le temps nécessaire à la restauration immunitaire. Le cidofovir est une alternative à raison d'une perfusion intraveineuse tous les 15 jours <sup>80</sup>. En cas de rechute sous traitement d'entretien (20 % des cas), la réponse thérapeutique est bonne à un traitement curatif répété. Chez les transplantés d'organe ou de moelle, le traitement est efficace et un traitement d'entretien n'est pas nécessaire en raison de la restauration immunitaire. Le ganciclovir à la posologie de 5 mg/kg/12 heures est le plus utilisé, pendant 10 à 30 jours chez les greffés d'organe, associé à une diminution du traitement immunosuppresseur pour être efficace dans 67 à 100 des cas <sup>80</sup>. Chez les receveurs de greffe de moelle, le ganciclovir associé à des immunoglobulines anti-CMV ou polyvalentes (0,5 g/kg) a considérablement amélioré le pronostic de la pneumonie interstitielle à CMV, avec un taux de survie de 60 % <sup>79</sup>. Les atteintes digestives répondent généralement bien au ganciclovir ou au foscarnet, chez les greffés plus régulièrement que chez les patients atteints de SIDA.

Des résistances au traitement apparaissent surtout chez les patients atteints de SIDA (11 à 28 % après 6 à 9 mois

de traitement). Des mutations sur les gènes *UL97* et *UL54* confèrent un haut niveau de résistance au ganciclovir et une résistance croisée au cidofovir <sup>80</sup>. Ces souches résistantes sont habituellement sensibles au foscarnet.

La prévention de l'infection congénitale ne repose, chez la femme enceinte du fait de l'absence de critères cliniques d'infection et de vaccin, que sur des mesures de portée limitée : mesures d'hygiène, contrôle de l'immunité anti-CMV des femmes en âge de procréer <sup>80</sup>. La leucoréduction des produits sanguins labiles par filtration est systématique et la sélection de donneurs CMV séronégatifs sera réservée aux receveurs les plus à risque. La prophylaxie par ganciclovir oral a reçu l'AMM pour les receveurs de greffe d'organes ; il réduit l'incidence de l'infection CMV (pas les formes tardives) et augmente le taux de survie <sup>79</sup>. Ces résultats sont supérieurs à une prophylaxie par aciclovir, mais le valaciclovir à forte posologie (2 g 4 fois/j) en prophylaxie des infections à CMV après greffe d'organe pendant 3 mois est également une possibilité réservée aux patients les plus à risque. Les résultats d'un vaccin vivant atténué (souche Towne) se sont avérés décevants. Diverses stratégies vaccinales sont actuellement à l'étude.



- 1 Nguyen HO, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005 ; **352**:450-458.
- 2 Vazquez M, La Russa PS, Gershon AA *et al.* The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001 ; **344**:955-960.
- 3 Quirk M. Varicella vaccination reduces risk of herpes zoster. *Lancet Infect Dis* 2002 ; **2**:454.
- 4 Fillet AM, Sadzot-Devaux C, Rentler B. Virus varicelle-zona. In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, éd. *Virologie médicale*. Paris : Estem ; 2003. p. 179-193.
- 5 Bourgault-Villada I. Réponses immunitaires aux virus : I. Réponse immunitaire cellulaire. In : Chosidow O, ed. *Virus et peau*. Paris : Estem ; 1994 : 17-20.
- 6 Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G *et al.* NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988 ; **108**:221-237.
- 7 Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Int Med* 1995 ; **155**:1605-1609.
- 8 Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986 ; **78**:723-727.
- 9 Nikkels AE, Pierard GB. Necrotizing varicella zoster virus folliculitis. *Eur J Dermatol* 2003 ; **13**: 587-589.
- 10 Frangides CY, Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults : report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004 ; **15**:364-370.
- 11 Snoeck R, De Clercq E. Herpesvirus infections in immunocompromised patients. In : Klastersky J, ed. *Infectious complications of cancer*. Boston : Kluwer Academic Publishers ; 1995 : 149-171.
- 12 Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L *et al.* The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Trans* 2005 ; **35**:1065-1069.
- 13 Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L *et al.* Treating opportunistic infection among HIV-exposed and infected children : recommendations from CDC, the National Institute of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005 ; **40**:S1-84.
- 14 Kellner B, Kitai L, Krafchik B. What syndrome is this ? *Pediatr Dermatol* 1996 ; **13**:341-344.
- 15 Chidiac C, Bruxelles J, Daurès J *et al.* Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis* 2001 ; **33**:62-69.
- 16 Liesegang TJ. Varicella zoster viral disease. *Mayo Clin Proc* 1999 ; **74**:983-988.
- 17 Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H *et al.* Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; **24**:97-101.
- 18 Glesby MY, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with HIV. *Clin Infect Dis* 1995 ; **21**:370-375.
- 19 Pope JE, Krizova A, Ouimet JM *et al.* Close association of herpes zoster reactivation and systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosis : case-control study of patients with SLE or non-inflammatory musculo-skeletal disorders. *J Rheumatol* 2004 ; **31**:274-279.
- 20 Toney JE. Skin manifestations of herpes-virus infections. *Curr Infect Dis Rep* 2005 ; **7**:359-364.
- 21 Huraux JM. Généralités sur les *Herpesviridae*. In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, eds. *Virologie médicale*. Paris : Estem ; 2003. p. 153-159.
- 22 Laurent R. Herpès. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 98-290-A-10, 2002. 11 p.
- 23 Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001 ; **357**:1513-1518.
- 24 Rozenberg F. Physiopathologie de l'infection à virus herpès simplex. *Virologie* 2000 ; **4 (n° spécial)**: 7-14.
- 25 Snoeck R, De Clercq E. Herpes virus infection in immunocompromised patients. In : Klastersky J, ed. *Infections complication of cancer*. Amsterdam : Kluwer Academic Publishers ; 1995 : 149-171.
- 26 Martin L. Herpès orofacial, autres localisations herpétiques. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; **129**:494-506.
- 27 Cherpes TL, Meyn LA, Hillier SL. Cunnilingus and vaginal intercourse are risk factors for herpes simplex virus type 1 acquisition in women. *Sex Transm Dis* 2005 ; **32**:84-89.
- 28 Malkin JE, Morand P, Malvy D *et al.* Sero-prevalence of HSV1 and HSV2 infections in the general French population. *Sex Transm Infect* 2002 ; **78**:201-203.
- 29 Mertz G, Benedetti JK, Ashley R *et al.* Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992 ; **116**:197-202.
- 30 Halioua B, Malkin JB. Epidemiology of genital herpes : recent advances. *Eur J Dermatol* 1999 ; **9**:177-184.
- 31 Corey L. The current trend in genital herpes : progress in prevention. *Sex Transm Dis* 1994 ; **21(suppl. 1)**:538-544.
- 32 Christenson B, Bottinger M, Swensson A *et al.* A 15-year surveillance study of antibodies to herpes simplex virus type 1 and 2 in a cohort of young girls. *J Infect Dis* 1992 ; **25**:147-154.
- 33 Ashley R. Laboratory techniques in the diagnosis of herpes simplex infection. *Genitourin Med* 1993 ; **64**:174-183.
- 34 Pedoby RG, Andrews N, Brown D *et al.* The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect* 2004 ; **80**:185-191.
- 35 Lecat M. Herpès cutanéomuqueux chez l'immunocompétent et grossesse. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; **129**:523-532.
- 36 Janier M, Lassau F, Bloch J *et al.* Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 antibodies in an STD clinic in Paris. *Int J STD AIDS* 1999 ; **10**:522-526.
- 37 Wald A, Zeh J, Secke S *et al.* Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000 ; **342**:844-845.
- 38 Brown ZA. Genital herpes complicating pregnancy. *Dermatol Clin* 1998 ; **16**:805-810.
- 39 Fonnest G, De La Fuente Fonnest I, Weber T. Neonatal herpes in Denmark : 1977-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 ; **76**:355-358.
- 40 Berrebi A, Thene M, Nowakowska D. Herpès et grossesse. *Rev Prat Gynecol Obstet* 2000 ; **44**:25-28.
- 41 Huraux JM, Huraux-Rendu C, Blanchier H *et al.* Herpès génital et grossesse : des mesures essentiellement préventives. *Rev Prat* 1994 ; **44**: 499-503.
- 42 Huraux JM. Épidémiologie des infections à *herpes simplex virus* chez la femme enceinte et l'enfant et transmission materno-foetale. *Presse Med* 1995 ; **24(suppl. 25)**:2-3.
- 43 Berland M. Herpès génital et accouchement. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991 ; **86**:639-643.
- 44 Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing World. *Herpes* 2004 ; **11(suppl. 1)**:14A-35A.
- 45 O'Farrell N, Tovey SJ. High cumulative incidence of genital herpes amongst HIV-1 seropositive heterosexuals in south London. *Int J STD AIDS* 1994 ; **5**:415-418.
- 46 Freedman E, Mindel A. Epidemiology of herpes and HIV co-infection. *J HIV Ther* 2004 ; **9**:4-8.
- 47 Heng MC, Heng SY, Allen SG. Co-infection and synergy of HIV-1 and HSV-1. *Lancet* 1994 ; **343**:255-258.
- 48 Schacker T. The role of HSV in the transmission and progression of HIV. *Herpes* 2001 ; **8**:46-49.
- 49 Suligoi B, Dorrucci M, Volpi A *et al.* Italian seroconversion study. Absence of an effect of herpes simplex virus type 2 infection on HIV disease progression : data from a cohort of HIV-positive individuals with known date of sero-

conversion. *AIDS* 2001 ; 15:133-135.

50 Caumes E. Herpès non génital de l'adulte : clinique, valeur diagnostique de la clinique, évolution. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129:547-602.

51 Yeung-Yue KA, Brentjens MH, Lee PC, Tyring SK. Herpes simplex viruses 1 and 2. *Dermatol Clin* 2002 ; 20:249-266.

52 Gill MJ, Arlette J, Buchan KA. Herpes simplex virus infection of the hand. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22:111-116.

53 Toney JF. Skin manifestations of herpes virus infection. *Curr Infect Dis Rep* 2005 ; 7:354-364.

54 Colin J. Les kératites herpétiques. *Infect Immun* 1994 ; 1:158-164.

55 Bossi P. Herpès génital : épidémiologie, modes de transmission, clinique, excrétion virale asymptomatique, conséquences sur les autres maladies sexuellement transmissibles, traitement et prévention. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129:477-493.

56 Janier M. Herpès des organes génitaux externes en dehors de la grossesse. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129:586-596.

57 Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y et al. Bell palsy and herpes simplex virus : identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 1996 ; 124:27-30.

58 Huraux JM, Rosenberg F. Herpes simplex virus. In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, éd. *Virologie médicale*. Paris : Estem ; 2003 : 161-177.

59 Devergie A. Chimiothérapie antivirale de l'herpès des greffés de moelle osseuse. *Virologie* 2000 ; 4:39-41.

60 Aurelian L, Koluba H, Burnett JW. Understanding the pathogenesis of HSV-associated erythema multiformis. *Dermatology* 1998 ; 197:219-222.

61 Kimberlin DW. Advances in the treatment of neonatal herpes simplex virus infections. *Rev Med Virol* 2001 ; 11:157-163.

62 Conférence de consensus : prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez l'immunocompétent, manifestations oculaires exclues. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129:667-679.

63 Wald A, Zeh J, Barnum G et al. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. *Ann Intern Med* 1996 ; 124:8-15.

64 Sacks SL, Griffiths PD, Corey L et al. HSV shedding. *Antiviral Res* 2004 ; 63(suppl. 1):S19-26.

65 Braig S, Luton D, Sibony O et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and virus shedding. *Eur J*

*Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 96:55-58.

66 Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964 ; 15:702-703.

67 Nicolas JC, Meyohas MC. Virus Epstein-Barr. In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, éd. *Virologie médicale*. Paris : Estem ; 2003. p. 213-227.

68 Aractingi S, Fermand JP, Morinet F. Infections à virus d'Epstein-Barr et pathologie cutanée. In : Chosidow O, éd. *Virus et peau*. Paris : Estem ; 1994. p. 105-109.

69 Toney JF. Skin manifestations of herpes virus infections. *Curr Infect Dis Rep* 2005 ; 7:354-364.

70 Hofmann B, Schuppe HC, Adams O et al. Gianotti-Crosti syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol* 1997 ; 14:273-277.

71 Hsiah MY, Huang PH. The juvenile variant of papular-purpuric gloves and socks syndrome and its association with viral infection. *Br J Dermatol* 2004 ; 151:201-206.

72 Taylor S, Drake SM, Dedicoat M, Wood MJ. Genital ulcers associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Sex Transm Infect* 1998 ; 74:296-297.

73 Pelletier F, Leblanc L, Estavoyer JM et al. Ulcère de Lipschütz au cours d'une primo-infection à virus Epstein-Barr. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129:905-907.

74 Pelletier F, Aubin F, Puzenat E et al. Lipschütz genital ulceration : a rare manifestation of parathyroid fever. *Eur J Dermatol* 2003 ; 13:297-298.

75 Laurent R, Drobacheff C. Manifestations dermatologiques de l'infection VIH et du SIDA. In : Bessis D, Guillou JJ, éd. *La pathologie dermatologique en médecine interne*. Paris : Arnette ; 1999. p. 533-546.

76 Itin P, Ruffi T, Rüdinger R et al. Oral hairy leukoplakia in a HIV-negative renal transplant patient. *Dermatologica* 1988 ; 177:126-128.

77 Corso B, Eversole LR, Hutt-Fletcher L. Hairy leukoplakia : EBV receptor on oral keratinocyte plasma membranes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989 ; 67:416-421.

78 Kano Y, Shidhara T. Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. *J Dermatol Sci* 2000 ; 22:196-204.

79 Snoeck R, De Clercq E. Herpes-virus infection in immunocompromised patients. In : Klastersky J, éd. *Infectious complications of cancer*. Boston : Kluwer Academic Publishers ; 1995 : 149-171.

80 Alain S, Mazon MC. Cytomegalovirus. In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, éd. *Virologie médicale*. Paris : Estem ; 2003. p. 195-211.

81 Britt WJ, Alford CA. Cytomegalovirus. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Virology*. 3<sup>e</sup> éd. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1996. p. 2493-2523.

82 Drago F, Aragone MG, Lugani C, Rebora A. Cytomegalovirus infections in normal and immunocompromised humans. *Dermatology* 2000 ; 200:189-195.

83 Bournerias I, Boissac S. Cytomegalovirus. In : Chosidow O, éd. *Virus et peau*. Paris : Estem ; 1994. p. 115-121.

84 Klemola E. Hypersensitivity reaction to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 1970 ; 2:29.

85 Nico MMS, Cymbalista NC, Hurtado YCP, Borges LHB. Perianal cytomegalovirus ulcer in an HIV infected patient : case report and review of literature. *J Dermatol* 2000 ; 27:99-105.

86 Weigand DA, Burgdorf WHC, Tarpay MM. Vasculitis in cytomegalovirus infection. *Arch Dermatol* 1980 ; 116:1174-1176.

87 Qazi NA, Morlese JF, Walsh JC et al. Case report : severe cutaneous ulceration secondary to cytomegalovirus inclusion disease during successful immune reconstitution with HAART. *AIDS Read* 2002 ; 12:452-454 ; 456-457.

88 Dauden E, Fernandez-Buezo G, Fraga J et al. Mucocutaneous presence of cytomegalovirus associated with immunodeficiency virus infection : discussion regarding its pathogenic role. *Arch Dermatol* 2001 ; 137:443-448.

89 Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. Erythema multiforme associated with cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed patients. *Dermatology* 2001 ; 203:299-302.

90 Oskay T, Karademir A, Kutluay L. Vesicular and pustular eruption related to cytomegalovirus in an immunocompetent patient. *Clin Exp Dermatol* 2003 ; 28:610-612.

91 Kuroda K, Yabunani H, Hisanaga Y. Acute hemorrhagic oedema of infancy associated with cytomegalovirus infection. *Br J Dermatol* 2002 ; 147:1254-1257.

92 Casals DS, Nunes Ede A, Maruta CW et al. Disseminated cytomegalovirus disease as a cause of prolonged fever in a bullous pemphigoid patient under systemic steroid therapy. *J Dermatol* 2003 ; 30:332-336.

93 Toome BK, Bowers KE, Scott GA. Diagnosis of cutaneous cytomegalovirus infection : a review and report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24:857-863.



# 32 Infections à poxvirus et fièvres hémorragiques virales

Francis Carsuzaa, Daniel Garin

## Infections à poxvirus 32-1

Classification et caractéristiques des Poxviridae 32-1

Infections à orthopoxvirus 32-2

Infection à monkeypoxvirus 32-4

Infection à cowpoxvirus 32-5

Infections à parapoxvirus 32-5

Infections à molluscipoxvirus : molluscum contagiosum 32-5

Infection à tanapoxvirus 32-6

## Fièvres hémorragiques virales 32-6

Classification et caractéristiques 32-6

Infections à filovirus 32-6

Infections à arenavirus 32-7

Infections à bunyavirus 32-7

Dengue 32-8

Conclusion 32-8

Références 32-9

L'actualité des infections à poxvirus et des fièvres hémorragiques virales est liée à celle des virus émergents ou réémergents<sup>1</sup>. Introduits chez l'homme généralement à partir d'un réservoir animal, ils sont susceptibles de se répliquer et de provoquer une pathologie identifiable potentiellement responsable d'une mortalité élevée. Ce franchissement de barrières d'espèces constitue l'événement clé<sup>2</sup>. Les facteurs favorisant l'émergence des agents infectieux sont bien identifiés : adaptation et évolution microbienne ; accroissement de la vulnérabilité humaine ; climat ; changements et évolution des écosystèmes ; développement économique et occupation des sols ; évolution démographique et comportements humains (déforestation) ; industrialisation ; non-application des mesures de santé publique ; accroissement des voyages et du commerce international ; pauvreté et inégalités sociales ; guerre et famine, instabilité politique et sociale source d'une réduction des systèmes de santé et des déplacements des populations ; volonté de nuire (bioterrorisme).



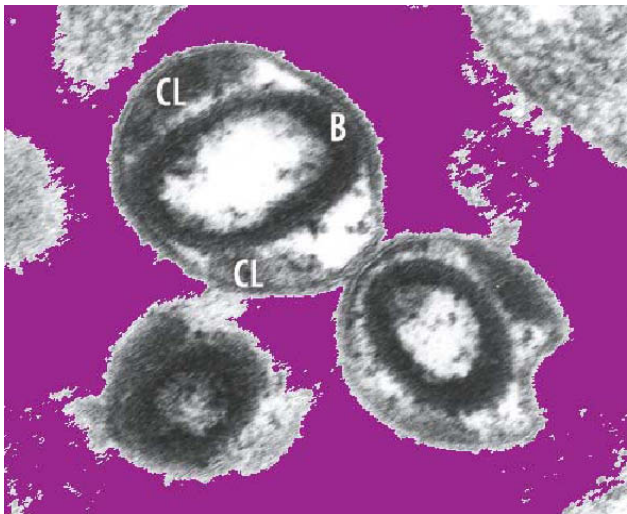
## Infections à poxvirus

### Classification et caractéristiques des Poxviridae

Cette famille comprend deux sous-familles : les *Entomopoxvirinae* qui n'infectent que les arthropodes et les *Chordopoxvirinae* qui infectent principalement les vertébrés (tableau 32.1)<sup>3</sup>.

Ce sont les plus grands des virus animaux (200-450 nm). Cette grande taille favorise largement leur utilisation comme vecteur vaccinal<sup>4</sup>. Contrairement à beaucoup de virus ADN pathogènes chez l'homme, ils se répliquent dans

le cytoplasme où ils sont visibles en microscopie optique sous la forme d'inclusions éosinophiles, les corps de Guarnieri. Leur potentiel épithéliotrope rend compte des diverses expressions dermatologiques au premier rang desquelles les pustules (« Pox »). Ils peuvent être à l'origine d'infections localisées (orf), d'infections systémiques engageant le pronostic vital (variole), ou d'une prolifération cellulaire localisée (molluscum contagiosum). L'infection génère une réponse immunitaire cellulaire non spécifique. Les différents orthopoxvirus que sont les virus de la variole, de la vaccine, du cowpox, du monkeypox ont une structure extrêmement proche, indiscernable en microscopie électronique (fig. 32.1). Leur homologie génétique est de plus de 90 % sur certains gènes comme celui de la polymérase. Leur pouvoir pathogène est lié à la forme extracellulaire enveloppée responsable de la diffusion du virus dans l'organisme et la forme intracellulaire mature responsable de la transmission interindividuelle et de la résistance en milieu extérieur. Cette capacité de survie de plusieurs jours en temps normal peut être de plusieurs années en conditions favorables (temps sec, à l'abri de la lumière et à basse température). Toutefois, les tentatives visant à extraire des virus vivants d'anciens malades enterrés dans le permafrost ont toujours échoué, et un prélèvement daté de 1882 accidentellement conservé dans un laboratoire de l'Arkansas aux États-Unis, s'est révélé non infectieux. Ces virus restent sensibles aux antiseptiques habituels, mais une forte concentration en protéine peut les protéger de l'eau de Javel<sup>5</sup>. La forte infectiosité, la contagiosité et la pathogénicité du virus de la variole, sa facilité de production et de conservation en font un redoutable agent de bioterrorisme.



Coll. CRSSA, Émile Pardé

**Fig. 32.1** Aspect d'un orthopoxvirus ; ici le virus Cowpox en microscopie électronique. Sa forme en « brique » (B) et des deux corps latéraux (CL) sont caractéristiques

Infections à orthopoxvirus

**La variole, une « menace fantôme » ?** <sup>6</sup> Apparue dix mille ans avant notre ère, présente sur les momies égyptiennes de la XVIII<sup>e</sup> dynastie, cette infection, qui fut un redoutable fléau (200 000 cas, 23 000 décès durant la campagne 1870-1871), a été considérée comme éradiquée par l'OMS en 1980 (obligation vaccinale levée en France en 1984). L'actualité du bioterrorisme, liée à la découverte d'un énorme

programme de militarisation de la variole en ex-union soviétique remet en perspective un virus qui pourrait, dans une population désormais peu protégée vis-à-vis des orthopoxvirus, être à l'origine d'un désastre : la mortalité induite serait de 30 à 50 % chez les sujets non vaccinés, de 10 % chez les sujets vaccinés depuis plus de 20 ans et de 1,5 % chez les sujets vaccinés depuis moins de 10 ans <sup>7</sup>. L'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine rendrait sûrement impossible une nouvelle campagne d'éradication à l'aide d'un vaccin certes efficace, mais vivant et donc pathogène. Ce risque est d'autant plus redouté que d'autres orthopoxvirus non varioliques pourraient être génétiquement modifiés afin d'en augmenter la pathogénicité.

**Aspects cliniques** <sup>8,9</sup> Variole majeure : le délai d'incubation était de 12-14 jours (7-17 jours). La phase d'invasion débutait brutalement par un syndrome grippal (fièvre à 40 °C, céphalées, lombalgies, prostration). Alors que la température diminuait (au troisième jour), l'éruption débutait de façon caractéristique sur le visage, les mains et les avant-bras. Elle s'étendait de façon centrifuge tout en restant plus marquée sur le visage et les extrémités (fig. 32.2 et fig. 32.3). La séquence lésionnelle — macule, papulo-vésicule enchâssée en grains de plomb au troisième jour puis pustule au cinquième jour puis croûte entre le dixième et le vingtième jour puis cicatrice indélébile — était caractéristique de même que le caractère synchrone (dans une zone donnée toutes les lésions sont au même stade). Une atteinte érosive ou aphtoïde muqueuse complétait le tableau. Elle était responsable de l'élimination d'une grande quantité de virus.

**Tableau 32.1** Classification des Chordopoxvirinae

| Genre            | Espèces                                          | Réservoirs                    | Pénétration chez l'homme                            |
|------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Orthopoxvirus    | Virus de la variole                              | Homme                         | Respiratoire                                        |
|                  | Virus de la vaccine                              | Homme                         | Cutanée                                             |
|                  | Monkeypox virus                                  | Homme, singes, rongeurs       | Cutanée, respiratoire                               |
|                  | Cowpox virus                                     | Homme, chat, bovins, rongeurs | Cutanée                                             |
|                  | Camelpox virus                                   | Camélidés                     | Non pathogène                                       |
|                  | Ectromelia virus (mousepox)                      | Souris                        | Respiratoire                                        |
|                  | Raccoonpox virus                                 | Raton laveur                  | Non pathogène                                       |
|                  | Taterapox virus                                  | Gerbille                      | Non pathogène                                       |
|                  | Volepox virus                                    | Campagnol                     | Non pathogène                                       |
| Parapoxvirus     | Orf                                              | Chèvre, mouton, homme         | Cutanée                                             |
|                  | Stomatite papuleuse des bovins                   | Vache, homme                  | Cutanée                                             |
|                  | Pseudocowpox                                     | Vache, homme                  | Cutanée                                             |
|                  | Parapoxvirus du cerf rouge (Nouvelle-Zélande)    | Cerf rouge                    | Cutanée                                             |
| Avipoxvirus      | Espèce type : Fowlpox virus                      | Oiseaux                       | Cutanée                                             |
| Capripoxvirus    | Espèce type : Sheeppox virus                     | Mouton, chèvre, vache         | Non pathogène                                       |
| Leporipoxvirus   | Espèce type : Myxoma virus                       | Écureuil, lapin, rongeur      | Non pathogène                                       |
| Molluscipoxvirus | Virus du molluscum contagiosum                   | Homme (chimpanzé)             | Cutanée                                             |
| Yatapoxvirus     | Espèce type : Yaba monkey tumor<br>Tanapox virus | Singe                         | Cutanée (transmission passive par piqure d'insecte) |
| Suipoxvirus      | Espèce type : Swinepox virus                     | Porc                          | Transmission par arthropodes suspectée              |

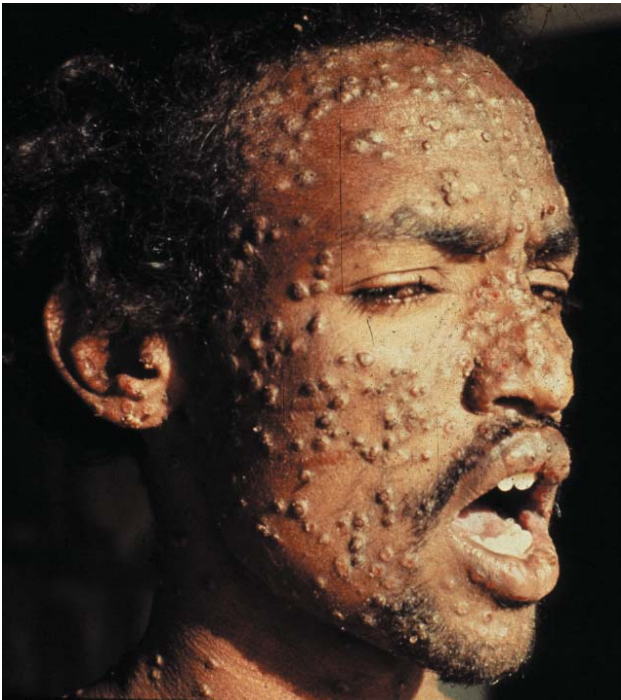


Fig. 32.2 Forme majeure de variole sur peau noire

La splénomégalie était constante. La mortalité, comprise entre 20 et 60 %, était associée à diverses complications : encéphalomyélite, glomérulonéphrite, hépatite, septicémies liées à une surinfection bactérienne. Les kératites (à l'origine de cécité) étaient fréquentes.

Les autres formes cliniques de varioles sont représentées par la forme mineure (alastrim : taux de létalité < 1 %) et deux formes sévères, la forme hémorragique, toujours fatale où la séquence clinique classique est remplacée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux précoce et rapidement évolutif, et la forme maligne, caractérisée par un exanthème diffus d'évolution papuleuse, non pustuleuse.

**Diagnostic différentiel** Le diagnostic différentiel de la forme majeure se pose avec la varicelle (vésicules superficielles, extension plus rapide, lésions asynchrones), avec une surinfection herpétique de dermatite atopique (eczéma herpeticum) et, plus rarement, avec un impétigo bulleux ou avec l'acné fulminans. La forme hémorragique pouvait être confondue avec une méningococcémie ou une leucémie aiguë. Les caractéristiques cliniques de la pustulose exanthématique aiguë généralisée et du syndrome de Stevens-Johnson permettent leur diagnostic.

Volontiers sporadiques ou observés sous forme de petites flambées épidémiques, les cas d'infections à monkeypoxvirus ou de cowpoxvirus posent davantage de difficultés.

**Diagnostic virologique** Le diagnostic virologique est difficile car l'éradication de la maladie a fait perdre la compétence des laboratoires. Seuls deux laboratoires dans le monde ont l'autorisation de détenir le virus vivant (CDC à Atlanta et le centre Vector de Koltsovo à proximité de Novosibirsk). L'identification la plus rapide est obtenue par PCR ; diverses techniques permettent d'obtenir une identification d'espèce, les meilleures cibles étant le gène *rpo18*,



Fig. 32.3 Forme majeure de variole sur peau blanche

le gène de l'hémagglutinine et le gène de la protéine de 14 kDa. La technique fondée sur des sondes taqman, développée par le Centre de recherche du service de santé des armées à Grenoble, a été diffusée dans tous les laboratoires référents biotox civils et militaires.

**Mesures prophylactiques** En l'absence de traitement actuellement efficace, la vaccination et l'isolement des patients symptomatiques restent les premières mesures à mettre en œuvre ; le CDC recommande parallèlement le traitement symptomatique et une antibiothérapie générale. Pour être efficace en post-exposition, la vaccination doit être débutée 1 à 3 jours après l'exposition<sup>9</sup>. La France dispose aujourd'hui d'un stock de vaccins suffisant pour vacciner l'ensemble de la population. Ces vaccins vivants, de première génération car produits sur l'animal, disposent aujourd'hui d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Ce sont des vaccins de même souche Lister de deux origines : institut Pourquier aujourd'hui disparu et société Sanofi Pasteur. L'inoculation par aiguille bifurquée permet d'utiliser une faible quantité de vaccin (moins de 1 µl). Dès confirmation d'un cas de variole, les sujets contacts des premiers cas et les acteurs de soins seraient concernés par cette vaccination. Aux États-Unis, le vaccin Dryvax est produit avec une autre souche : New York City Board of Health. Les contre-indications concernent les femmes enceintes, les sujets atteints d'un déficit immunitaire (dont l'infection par le VIH), d'une dermatite atopique et d'affections dermatologiques comportant une atteinte de la barrière épidermique (maladie de Darier, pemphigus). Diverses complications, dont certaines engagent le pronostic vital, ont été observées :

- l'*eczema vaccinatum* était caractérisé par une éruption survenant sur les zones cutanées inflammatoires et une généralisation secondaire. La mortalité était de 1 à 5 % ;
- la vaccine nécrosante n'était observée qu'en cas de déficit immunitaire. L'extension aux plans profonds était inexorable ; l'encéphalite compliquait souvent ce syndrome qui était mortel ;
- la vaccine généralisée, dont le pronostic était favorable, était constituée d'une éruption papuleuse généralisée, survenant 6 à 9 jours après la vaccination ;
- l'encéphalopathie post-vaccinale représentait la compli-





Col. Pr D. Garin, La Tronche

**Fig. 32.4** Lésions d'inoculation du virus de la vaccine. A. Inoculation accidentelle au pouce. B. Lymphangite secondaire

cation la plus grave. Elle recouvrait deux entités ; la première, chez le petit enfant, était inaugurée par une comitialité et guérissait au prix de séquelles parfois sévères (handicap moteur cérébral) ; la seconde concernait des enfants plus grands après rappel : la symptomatologie était celle d'une encéphalite fébrile convulsivante, conduisant au décès en moins d'une semaine dans un tiers des cas ;

- les myopéricardites étaient surtout observées lors de primovaccination de l'adulte jeune (fréquence de 0,5 %). Le pronostic restait favorable.

La constitution de vaccins de deuxième génération réplikatifs — produits sur culture cellulaire — est en cours<sup>10</sup>. Ces vaccins vivants, produits en respectant les normes modernes de qualité de fabrication, conservent toutefois les mêmes inconvénients que leurs prédécesseurs. Des vaccins modernes de troisième génération, non réplikatifs et donc moins dangereux, sont en cours d'étude. Ils nécessiteront probablement des doses plus importantes de virus et deux injections pour parvenir à la même efficacité que leurs prédécesseurs.

Le traitement des complications vaccinales associe des immunoglobulines antivaccine à la dose de 100 UI/kg et le cidofovir à la dose de 10 mg/kg, deux fois par semaine. Les immunoglobulines doivent être dosées par une technique standardisée<sup>11</sup>. Pour les infections oculaires, le cidofovir peut être utilisé en collyre. L'apparition de souches de poxvirus résistantes impose de nouveaux axes de recherche, en particulier la mise au point d'inhibiteurs des enzymes de la réplication virale ou des protéines de maturation virale (ST 186).

Le virus *Cowpox* proposé par Jenner dès 1796 comme prophylaxie vaccinale de la variole a été remplacé au cours du XIX<sup>e</sup> siècle par le virus de la vaccine, dont on ignore l'origine et le réservoir naturel. Ce virus peut être transmis à des sujets contacts de personnes vaccinées (vaccine « conjugale »). La lésion vaccinale est contagieuse jusqu'à l'élimination de la croûte. Le tableau clinique associe une éruption érythémato-œdémateuse douloureuse régionale surmontée de papules évoluant vers des pustules. Une fièvre modérée et une adénite régionale complètent la scène clinique (fig. 32.4). Chez le sujet immunocompétent, l'évolution est

spontanément favorable en 14 à 21 jours au prix d'une cicatrice déprimée. Le diagnostic est confirmé par PCR ou culture. La prévention consiste à ne pas vacciner les sujets dont les proches sont porteurs d'une dermatose et à informer les cas vaccinés de la possibilité d'un transfert direct.

### Infection à monkeypoxvirus<sup>12</sup>

Le premier cas humain a été identifié en 1970. La maladie chez l'homme est alors distinguée de la variole. La symptomatologie est proche ; des adénopathies importantes sont souvent décrites. Les réservoirs de virus sont africains : écureuils, singes et rongeurs sauvages des régions forestières humides d'Afrique centrale et de l'Ouest (République démocratique du Congo, Nigeria, Cameroun, Côte-d'Ivoire, Sierra-Leone). Quelques centaines de cas sporadiques sont signalés dans ces pays. Depuis 1996, de petites épidémies, concernant surtout les enfants, sont survenues en République démocratique du Congo. Le taux de mortalité est de 10 %.

Ce virus a été responsable d'une épidémie en 2003 aux États-Unis. L'émergence s'est produite à la suite de l'importation de rongeurs africains contaminés (rats de Gambie, écureuils, souris rayées...) vendus comme animaux de compagnie. Chez l'importateur, ces rongeurs africains ont contaminé des chiens de prairie. Ces animaux ont été responsables de 79 cas<sup>13</sup> dans six États, dont le Wisconsin. Le mode de contamination le plus fréquent était la morsure. Le tableau clinique comportait une phase d'invasion (fièvre, céphalées, sueurs, frissons, toux, nausées) et une phase d'état associant une polyadénopathie et une éruption varicelliforme ou varicelliforme (vésiculopustules ombiliquées) prédominant sur le visage, le cuir chevelu et les membres. La muqueuse buccale et les conjonctives étaient atteintes. Le nombre d'éléments variait de 1 à 50. L'évolution clinique des pustules était asynchrone, en une seule poussée. Les croûtes étaient observées en moyenne au douzième jour. Aucune évolution défavorable n'a été observée dans l'épidémie américaine. Le diagnostic différentiel principal est constitué par la variole. Le diagnostic positif est apporté par des techniques moléculaires dont la PCR qui seule permet le diagnostic d'espèce. La question de la pérennisation d'un cycle sylvestre zoonotique est posée aux États-Unis,



Coll. Pr. F. Garstzaa, Toulon

**Fig. 32.5** Dermatite pustuleuse des mamelles des bovins

certains chiens de prairie irascibles ayant été relâchés dans la nature.

### Infection à cowpoxvirus

L'infection à cowpoxvirus est rare : 60 cas ont été rapportés, la majorité en Europe, chez des fillettes de moins de 12 ans contaminées par un chat. Il est cependant probable que cette pathologie soit sous-évaluée si l'on considère son expression clinique peu spécifique et l'évolution spontanément favorable. Le réservoir est constitué par des rongeurs sauvages (campagnols, souris des bois) auprès desquels le chat se contamine. Les doigts, les mains, le visage et le cou représentent la topographie dominante des lésions qui surviennent après une incubation de 7 jours : macule, papulovésicule, pustule, ulcération douloureuse hémorragique, recouverte d'un placard escarrotique se succèdent en 2 à 4 semaines. L'œdème inflammatoire périphérique est caractéristique et peut représenter 4 fois le diamètre de la lésion d'inoculation. Un syndrome général associant une fièvre, des nausées et une adénopathie de drainage est habituel. Les formes sporotrichoïdes ou généralisées (immunodépression, dermatite atopique) sont très rares mais d'un pronostic réservé. Les diagnostics différentiels sont représentés par les envenimements, l'ecthyma gangréneux, la mucormycose, la morve, l'infection à *Fusarium* (patient immunodéprimé), les ecthymas à pyogènes, les infections à *Rickettsia akari* et *herpes simplex virus*, et, surtout, dans un contexte de bioterrorisme, par le charbon, la tularémie et la peste. Le diagnostic est affirmé par l'histopathologie, la microscopie électronique et l'étude en PCR.

### Infections à parapoxvirus

Il est classique de regrouper l'orfi et le nodule des trayeurs. Ces zoonoses sont transmises à l'homme par des ovins (ecthyma contagieux des chèvres et des agneaux pour le virus de l'orfi, dermatite pustuleuse des mamelles des bovins pour le nodule des trayeurs) (fig. 32.5). La contamination se fait de façon directe (éleveurs, vétérinaires) ou indirecte (fête de l'Aid el Kebir), le virus pouvant persister dans le milieu extérieur plusieurs mois ou plusieurs années (contact

avec des outils ou des matériels souillés, fil de fer barbelé, etc.). La séquence clinique est celle des infections à *Poxvirus*. Après une incubation d'une semaine, la lésion cutanée, habituellement unique et localisée sur les mains, évolue en six stades de 6 jours : maculopapule, lésion en cible, pustule à centre ombiliqué de 2 à 3 cm de diamètre, nodule infiltré puis papillomateux (fig. 32.6), croûte sèche. La survenue d'un érythème polymorphe est classique. En dehors d'une surinfection, la présence d'une adénite régionale est rare. Des formes géantes ou tumorales sont de plus en plus souvent rapportées chez l'immunodéprimé, posant le problème du diagnostic différentiel avec d'autres infections opportunistes ou le syndrome de Sweet. Le diagnostic est habituellement confirmé par l'examen histopathologique ; la culture cellulaire est difficile. La prévention est constituée par l'isolement de l'animal infecté et la vaccination du troupeau.

### Infections à molluscipoxvirus : molluscum contagiosum (MC)

Trois types de virus du molluscum contagiosum sont connus (MCV<sub>1</sub>, MCV<sub>2</sub>, MCV<sub>3</sub>) : MCV<sub>1</sub> est volontiers observé chez l'enfant, MCV<sub>2</sub> chez le sujet infecté par le VIH. Cette infection, strictement humaine, est transmise d'épiderme à épiderme — en particulier lors des rapports sexuels chez l'adulte, ce qui lui confère dans ce cas un statut d'IST. L'auto-inoculation est fréquente de même que l'observation d'un phénomène de Koebner. L'incidence est élevée chez les jeunes enfants des pays émergents ; la prévalence peut atteindre 10 % des cas dans les sociétés occidentales où l'infection concerne des enfants plus âgés. La dermatite atopique constitue un terrain favorisant. La durée de l'incubation varie d'une semaine à quelques mois. L'expression clinique est représentée par une tumeur épidermique ; cela constitue une exception dans la famille des *Poxviridae*. L'aspect est celui d'une papule ferme, ombiliquée, brillante, hémisphérique, mesurant de 1 à 10 mm de diamètre. La pression permet l'élimination d'une substance blanche correspondant à des kératinocytes remplis d'inclusions virales. Le nombre varie de 1 à plusieurs dizaines, en moyenne 10 à 20. La répartition peut être régionale ou diffuse. Elle concerne préférentiellement les aisselles (fig. 32.7), les creux poplités, les plis des coudes et les plis



Coll. D. Bessis

**Fig. 32.6** Orfi : nodule papillomateux

inguinaux. La régression spontanée est assez fréquente ; elle survient en quelques semaines à quelques mois. Elle est parfois accompagnée d'une réaction inflammatoire de type eczéma ou pyodermite. La localisation à la partie basse de l'abdomen, au pubis, aux cuisses et aux organes génitaux externes est classique chez l'adulte sexuellement actif (fig. 32.8). Au cours de l'infection par le VIH, c'est la topographie cervico-céphalique qui est volontiers observée [ $CD4 < 50/mm^4$ ] ; des formes tumorales (taille supérieure à 2 cm) et profuses sont également décrites dans les autres états d'immunodépression. C'est dans ces cas que les localisations palpébrales sont les plus invasives. Le diagnostic est facile pour l'enfant chez lequel on ne les confondra pas avec des verrues. Chez l'immunodéprimé, une cryptococcose ou une histoplasmosse cutanée seront envisagées. L'examen histologique montre un aspect caractéristique (fig. 32.9) : l'épiderme, acanthosique, est invaginé en lobules piriformes dans le derme ; ceux-ci sont constitués de cellules infectées contenant un volumineux corps d'inclusion intracytoplasmique hyalin, éosinophile, résultant de l'aggrégation de particules virales. Divers traitements sont proposés, qu'ils soient chirurgicaux (excision-curetage sous anesthésie locale de contact, cryothérapie, lasers, photothérapie dynamique), cytotoxiques (trétinoïne, acide trichloracétique, acide salicylique, nitrate d'argent, cantharidine, acide lactique) ou antiviraux et/ou immunomodulateurs (cidofovir, interféron, imiquimod). Le praticien n'oubliera pas la possibilité d'involution spontanée et la nécessité de mesures d'accompagnement telles que la restauration de la couche cornée chez l'enfant atopique, l'arrêt des bains en piscine et des sports de contact, la nécessité d'effets de toilette individualisés. La restauration de l'immunité cellulaire est la mesure idéale dans les formes profuses, en attendant la mise à disposition d'antiviraux plus efficaces que le cidofovir (topique ou systémique).

### Infection à tanapoxvirus

L'infection à tanapoxvirus est endémique en Afrique de l'Est (Kenya, République démocratique du Congo). Elle a été décrite récemment chez des voyageurs ayant été en contact avec des chimpanzés. Le tableau clinique associe fièvre, adénopathies et éruption de nodules prurigineux indurés, ombiliqués, mesurant 1 à 2 cm, entourés d'un halo inflammatoire. L'évolution ulcéronécrotique et cicatricielle est habituelle. La guérison survient en 4 à 6 semaines. Le principal diagnostic différentiel est le monkeypox. Le diagnostic est confirmé par PCR.



### Fièvres hémorragiques virales

Plus de 25 virus (ARN simple brin, enveloppés), répartis en quatre familles, sont recensés.

#### Classification et caractéristiques<sup>14</sup>

La classification est présentée dans le [tableau 32.2](#). Une majorité sont des zoonoses que l'homme contracte au contact d'espèces animales qui font office de réservoir et/ou de vecteur. Leur distribution géographique est habituellement



Coll. D. Bessis

**Fig. 32.7** Molluscum contagiosum profus chez l'enfant

limitée. Le syndrome clinique comporte une fièvre d'installation aiguë accompagnée d'un syndrome non spécifique associant malaise, prostration, céphalées, myalgies, arthralgies et diarrhée. L'évolution peut être marquée par un choc toxique et un syndrome hémorragique dont les mécanismes ne sont qu'imparfaitement connus : altération des endothéliums (syndrome d'hyperperméabilité capillaire), coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), altération des fonctions plaquettaires, altération des fonctions hépatiques (fièvre jaune, Crimée-Congo, Ebola). Les manifestations cliniques sont polymorphes et d'intensité variée : purpura pétéchial et ecchymotique, épistaxis, hématomatose, méléna, etc. Certains virus sont classés dans la catégorie A des armes biologiques (Lassa, Junin, Crimée-Congo, fièvre de la vallée du Rift, Ebola, Marburg). Ils répondent en effet aux caractéristiques recherchées dans le domaine du bioterrorisme : infectiosité très élevée, dissémination possible par aérosol, absence de vaccin potentiellement disponible en grande quantité, stabilité dans l'environnement.

#### Infections à filovirus<sup>15</sup>

Le réservoir africain de ces virus n'est pas connu. Des cas sporadiques ou des petites flambées épidémiques ont été décrits au Zimbabwe, en Afrique du Sud et au Kenya pour le virus Marburg, au Gabon, en Côte-d'Ivoire et en Ouganda





Coll. D. Bessis

**Fig. 32.8** Molluscum contagiosum du pubis et de la région génitale

pour le virus Ebola. Les modalités de l'infection primaire ne sont pas parfaitement connues ; le contact avec des singes malades ou morts est privilégié. Tous les cas secondaires sont rapportés à un contact intime avec un malade, en particulier le sang (ou des aiguilles contaminées). Les cérémonies funéraires sont également incriminées. La durée de l'incubation est de 3 à 14 jours. Quelques particularités cliniques permettent d'orienter le diagnostic : myoclonies et visage figé (aspect de fantôme) ; exanthème maculopapuleux, brûlant, débutant ou prédominant aux extrémités sous forme de placards qui confluent au cours de l'évolution, avec desquamation habituelle chez les survivants (diagnostic rétrospectif) ; vasodilatation conjonctivale. Dans les formes graves comportant un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une hépatite, une pancréatite, une CIVD et une défaillance multiviscérale, le décès est observé en moins d'une semaine.

Le diagnostic différentiel des formes débutantes conduit à envisager une méningococcémie, une hépatite virale, un accès palustre, une leptospirose, une rickettsiose ou une fièvre typhoïde. En l'état actuel des connaissances, seul un traitement symptomatique est proposé. Un vaccin est en cours d'évaluation pour l'infection Ebola.

Le diagnostic bénéficie d'avancées telles que la culture (sur cellules VERO), la RT-PCR, les techniques Elisa (le malade peut décéder avant l'apparition des anticorps) et la recherche de particules virales sur les biopsies cutanées. Le risque de contamination des personnels de santé doit être pris en compte.

### Infections à arenavirus

La contamination est ici le fait d'un contact avec les excréta de rongeurs. Elle concerne les chasseurs et les agriculteurs. Une transmission interhumaine est possible pour la fièvre de Lassa. Après une incubation de 2 semaines, la phase d'invasion est commune aux fièvres hémorragiques virales. La phase d'état est caractérisée par un choc avec syndrome de fuite capillaire (oedème du visage et du cou) et un syndrome hémorragique muqueux — en particulier conjonctival — cutané (purpura extensif) et neurologique. Une angine est



Coll. Pr F. Carsuzaa, Toulon

**Fig. 32.9** Molluscum contagiosum : histologie

parfois notée dans la fièvre de Lassa. L'évolution est fatale chez 15 % des malades ; elle survient dans un tableau de collapsus cardiovasculaire. Les diagnostics différentiels sont représentés par la méningococcémie et les autres septicémies compliquées de CIVD. Une technique Elisa est disponible. La ribavirine est proposée pour la fièvre de Lassa et l'infection à virus Machupo. Un vaccin est en développement.

### Infections à bunyavirus

**Épidémiologie** La fièvre hémorragique Crimée-Congo est endémique dans divers pays d'Afrique, d'Asie mais également d'Europe (Kosovo, Albanie). Le virus est présent chez de nombreux animaux sauvages ou domestiques, mais l'homme est rarement contaminé (contact avec du sang ou d'autres tissus infectés, plus rarement après piqûre de tique [genre *Hyalomma*]). Les agriculteurs, vétérinaires et personnels d'abattoirs sont particulièrement concernés.

La distribution du virus de la fièvre de la vallée du Rift est essentiellement africaine (Afrique subsaharienne et Égypte). En 2000, des cas ont été signalés au Yémen et en Arabie Saoudite. Le bétail et les moutons constituent des réservoirs amplificateurs en particulier après les fortes pluies. Le risque d'infection nosocomiale est élevé. De nombreux arthropodes sont susceptibles de constituer des vecteurs : *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*. Cela explique les craintes de dissémination en cas d'introduction du virus sur un territoire vierge.

Les hantavirus ont une répartition mondiale. Ils sont transmis à l'homme à partir de rongeurs infectés (aérosols, excréta). Dans le nord-est de la France, le virus Puumala est hébergé par le campagnol roussâtre.

**Aspects cliniques et thérapeutiques** La fièvre Crimée-Congo et la fièvre de la vallée du Rift surviennent après une incubation moyenne de 6 jours. La phase d'invasion comporte quelques particularités : photophobie, douleurs abdominales intenses diffuses, confusion, agressivité avec mouvements anormaux violents. Une lassitude et une obnubilation vont lui succéder du 2<sup>e</sup> au 4<sup>e</sup> jour. Une polyadénopathie, des hépatalgies et le syndrome hémorragique marquent la phase d'état. La mortalité est beaucoup plus élevée dans la fièvre Crimée-Congo (30 %) que dans la fièvre

**Tableau 32.2** Fièvres hémorragiques virales

| Famille             | Genre       | Virus                                        | Maladie                                 | Réservoir/vecteur | Distribution géographique |
|---------------------|-------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|---------------------------|
| <i>Arenaviridae</i> | Arenavirus  | Lassa                                        | Fièvre de Lassa                         | Rongeurs          | Afrique                   |
|                     |             | Machupo                                      | Fièvre hémorragique de Bolivie          | Rongeurs          | Amérique du Sud           |
|                     |             | Junin                                        | Fièvre hémorragique d'Argentine         | Rongeurs          | Amérique du Sud           |
|                     |             | Guanarito                                    | Fièvre hémorragique du Venezuela        | Rongeurs          | Amérique du Sud           |
|                     |             | Sabia                                        | Fièvre hémorragique du Brésil           | Rongeurs          | Amérique du Sud           |
| <i>Bunyaviridae</i> | Phlebovirus | Virus de la fièvre de la vallée du Rift      | Fièvre de la vallée du Rift             | Moustiques        | Afrique                   |
|                     | Nairovirus  | Virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo | Fièvre hémorragique Crimée-Congo        | Vertébrés/tiques  | Russie, Asie, Afrique     |
|                     | Hantavirus  | Hantaan virus                                | Fièvre hémorragique avec syndrome rénal | Rongeurs          | Asie, Europe, Amérique    |
| <i>Filoviridae</i>  | Filovirus   | Ebola                                        | Fièvre hémorragique Ebola               | Inconnu           | Afrique                   |
|                     |             | Marburg                                      | Fièvre hémorragique de Marburg          | Inconnu           | Afrique                   |
| <i>Flaviridae</i>   | Flavivirus  | Virus de la Fièvre jaune                     | Fièvre jaune                            | Singe/moustiques  | Afrique, Amérique du Sud  |
|                     |             | Virus de la Dengue                           | Dengue                                  | Homme/moustiques  | Asie, Afrique, Amérique   |
|                     |             | Kyasanur Forest virus                        | Fièvre de la forêt Kyasanur             | Vertébrés/tiques  | Inde                      |
|                     |             | Omsk hemorrhagic fever virus                 | Fièvre hémorragique d'Omsk              | Rongeurs/tiques   | Asie Centrale             |

de la vallée du Rift (1 à 2 %). Elle est essentiellement le fait d'une défaillance hépatorénale. Des anticorps IgG et IgM sont détectés dès le 6<sup>e</sup> jour par une technique Elisa. Le traitement symptomatique et la ribavirine pour la fièvre Crimée-Congo constituent le standard de la prise en charge. Les mesures de prophylaxie vis-à-vis des tiques et moustiques sont essentielles.

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (hantavirus) <sup>16</sup> est marquée par un syndrome grippal algique sévère accompagné d'une myopie aiguë (« fièvre floue »). Un flush facial et un purpura régional axillaire sont associés au syndrome systémique de la phase d'invasion. La protéinurie apparaît au 4<sup>e</sup> jour avec les hémorragies (conjonctivale, génitale, digestive). Une thrombopénie est présente dans 90 % des cas. La mortalité est faible en Europe (0,1 à 0,4 %). Le diagnostic, qui se pose avec certaines septicémies et la leptospirose, est confirmé par les techniques sérologiques (Elisa, immunofluorescence). Le traitement symptomatique, dont la dialyse pour les formes les plus sévères, et la ribavirine constituent des alternatives validées.

### Dengue <sup>17</sup>

**Épidémiologie** Quatre sérotypes sont actuellement reconnus. Transmise à l'homme par des moustiques du genre *Aedes*, qui constituent les vecteurs et les réservoirs, la dengue occasionnerait 30 000 décès par an (pour 100 millions de cas-maladie). Les transports aériens et maritimes et le tourisme participent à la diffusion du moustique. Ainsi *Aedes albopictus* — présent en Italie — s'installe-t-il dans la périphérie des villes où il succède à *Aedes aegypti*. La gestion de l'eau est au cœur du processus mondial d'extension.

**Tableau clinique** Le tableau clinique caractéristique survient après une incubation de 3 à 4 jours. Il comporte un tableau fébrile, algique d'installation brutale et incapacitant (lombalgies, céphalées rétro-orbitaires), un « V » grippal, un exanthème maculopapuleux (parfois prurigineux) initialement tronculaire et rhizomélisque d'évolution centrifuge (fig. 32.10). Quelques lésions pétéchiâles en particulier au niveau du voile du palais sont communes. La fragilité capillaire est habituelle (signe du brassard) (fig. 32.11). Le pronostic est favorable dans la grande majorité des cas. L'asthénie persiste plusieurs jours. L'incidence des formes graves hémorragiques et/ou avec syndrome de fuite capillaire augmente (250 000 cas/an) ; elles seraient annoncées par des douleurs abdominales et/ou des signes stuporeux. Le diagnostic bénéficie des techniques de RT-PCR et immuno-enzymatiques (Elisa). Le traitement est symptomatique. Une réhydratation précoce s'impose dans les formes graves. Les essais de vaccination ont débuté.



### Conclusion

La diminution de l'immunité vaccinale résiduelle vis-à-vis des *Poxviridae* et l'augmentation de l'incidence des états d'immunodépression laissent à penser que des formes cliniques potentiellement invasives ou sévères seront plus fréquemment observées (orf, cowpox, molluscum contagiosum). L'évolution inéluctable de l'activité des hommes (voyages, commerce, conflits, agriculture, urbanisation) contribue à l'éclosion de nouvelles modalités épidémiologiques (monkeypox, urbanisation et fièvre de Marburg, etc.) et à la mise en contact de ces virus avec des espaces



Coll. service de Dermatologie, Fort-de-France

**Fig. 32.10** Éruption maculo-papuleuse au cours de la dengue



Coll. Dr C. Comte, Montpellier

**Fig. 32.11** Macules purpuriques pétéchiales associées à un exanthème du bras au cours de la dengue

immunitaires vierges. La mise au point de nouveaux agents antiviraux apparaît donc comme une nécessité de même que le développement de vaccins, en particulier recombinants. La variabilité génétique virale constitue donc un paramètre clé.

D'autres axes de recherche sont lancés. Ils concernent la physiopathologie des formes graves des fièvres hémorragiques virales (dengue...) l'étude de la dynamique du biotope, la circulation virale au sein des réservoirs primaires ou des hôpitaux, les modalités de transmission à l'homme,

les instruments d'un diagnostic rapide. Les mesures de prévention restent déterminantes, qu'il s'agisse de limiter les contacts avec les rongeurs ou les primates, de contrôler leur commerce ou de préparer un voyage dans certaines zones à haut risque. La responsabilité du médecin est de maintenir un haut niveau de veille clinique, de bien connaître les différents tableaux pour permettre un diagnostic précoce du ou des cas index qu'il s'agisse de bioterrorisme ou d'infections émergentes parfois importées (tanapox, monkeypox, fièvre de Lassa).



- 1 Lina B. Virus émergents : une menace permanente. *Bull Soc Fr Microbiol* 2005 ; **20**:25-30.
- 2 Vabret A. Émergences et barrières d'espèces. *Med Mal Inf* 2004 ; **34**:506-513.
- 3 Regenmortel MHV. 7th report of the international committee on taxonomy of viruses. *Acad Press*, 137-165.
- 4 Drillien R, Spehner D, Autran B, Garin D. Les poxvirus : une famille de vecteurs. *Virologie* 2003 ; **7**:243-253.
- 5 Ferrier A, Garin D, Crance JM. Rapid inactivation of vaccinia virus in suspension and dried on surfaces. *J Hosp Inf* 2004 ; **57**:73-79.
- 6 Crance JM, Lamarque D, Scaramozzino N *et al.* Variole : la menace fantôme. *Med Armees* 2002 ; **30**:495-501.
- 7 Carsuzaa F, Boye T, Debord T *et al.* Aspects dermatologiques du risque biologique provoqué.

*Press Med* 2005 ; **34**:189-192.

- 8 Lifka MM, Hanifin JM. Smallpox : the basics. *Dermatol Clin* 2004 ; **22**:263-274.
- 9 Garin D, Crance JM, Fuchs F *et al.* Actualités sur la vaccination antivariolique. *Med Mal Infect* 2004 ; **34**:20-27.
- 10 Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Tying SK. Vaccines and immunotherapies for the prevention of infectious diseases having cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **50**:495-528.
- 11 Leparç-Goffart I, Crance JM, Fuchs F *et al.* Bioterrorism : need to standardize a method of vaccinia immunoglobulin titration. *J Clin Virol* 2005 ; **32**:47-52.
- 12 Georges AJ, Matton T, Courbot-Georges MC. Le Monkeypox, un paradigme de maladie émergente puis réémergente. *Med Mal Inf* 2004 ;

**34**:12-19.

- 13 Reed KD, Melski JW, Graham HB *et al.* The detection of Monkeypox in human in the western hemisphere. *N Engl J Med* 2004 ; **350**:342-350.
- 14 Lupi O, Tying SK. Tropical dermatology : viral tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; **49**:979-1000.
- 15 Salvaggio MR, Baddley JM. Other viral bioweapons : Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Dermatol Clin* 2004 ; **22**:291-302.
- 16 Strady C, Jaussaud R, Remy G, Penalba C. Infections à Hantavirus. *Press Med* 2005 ; **34**:391-399.
- 17 Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005 ; **353**:924-932.





# 33 Hépatites virales

Marie-Sylvie Doutre

**Infection par le virus de l'hépatite A 33-1**

**Infection par le virus de l'hépatite B 33-2**

*Signes cutanés directs de l'infection VHB 33-2*

*Manifestations dermatologiques associées à l'infection VHB 33-2*

**Infection par le virus de l'hépatite C 33-2**

*Manifestations dermatologiques en relation directe avec le VHC 33-3*

*Manifestations dermatologiques parfois associées au VHC 33-4*

*Manifestations dermatologiques ponctuellement associées au VHC 33-4*

*Autres dermatoses 33-4*

**Vaccination contre l'hépatite B 33-5**

**Références 33-5**

**L**es virus des hépatites A, B et C sont responsables de manifestations hépatiques mais aussi extrahépatiques, en particulier dermatologiques, parfois révélatrices de l'infection virale<sup>1</sup>. Les relations entre certaines d'entre elles et ces virus sont maintenant bien démontrées alors que, pour d'autres, les preuves d'un lien direct ne sont pas clairement établies. Il existe aussi des manifestations cutanées survenant après vaccination de l'hépatite B.



## Infection par le virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A (VHA), de la famille des picornavirus, est un virus à ARN, non enveloppé, dont le génome code pour des protéines de capsid, des polymérases et des protéases. Expérimentalement, le VHA ne semble pas cytopathogène, les lésions hépatiques étant secondaires à une réaction immunitaire cellulaire due à des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques vis-à-vis des cellules infectées. Il existe également une réponse humorale avec production d'anticorps (AC) vis-à-vis des déterminants antigéniques du VHA.

La transmission du VHA se fait presque exclusivement selon un mode féco-oral, exceptionnellement par voie sanguine.

L'hépatite A est la plus fréquente des hépatites virales, même si son incidence a diminué ces vingt dernières années, en particulier dans les pays industrialisés. Le plus souvent, l'infection virale est asymptomatique ou paucisymptomatique, en particulier chez les enfants, et l'évolution est habituellement spontanément favorable, sans passage à la chronicité. Cependant, il existe dans 10 à 15 % des cas des formes à rechute. Les hépatites fulminantes et les formes cholestatiques prolongées sont exceptionnelles.

Étant donné la bénignité habituelle de la maladie, la vaccination doit être réservée aux populations à risque, personnels des crèches, enfants handicapés, hémophiles, toxicomanes, homosexuels...

Au cours de l'hépatite à VHA, quelques manifestations dermatologiques sont décrites<sup>2</sup> :

- éruptions maculeuses, urticariennes, purpuriques (fig. 33.1), parfois associées à des arthralgies, rapidement régressives, lors de la phase pré-ictérique de l'hépatite<sup>3,4</sup> ;
- vasculites cutanées survenant dans des délais variables après le début de l'hépatite, celle-ci étant le plus souvent cholestatique ou récidivante. Les tableaux cliniques sont divers : œdème aigu hémorragique du nourrisson<sup>5</sup>, purpura rhumatoïde<sup>6-8</sup>, vasculite nécrosante<sup>9-11</sup>. La biopsie montre des images de vasculite leucocytoclasique avec, en immunofluorescence, des dépôts d'immunoglobulines et de complément.



Coll. Pr A.-J. Guiraud, Montpellier

**Fig. 33.1** Éruption purpurique du tronc au cours d'une hépatite virale A

Le diagnostic d'hépatite A repose sur la présence d'AC anti-VHA de classe IgM, apparaissant dès le début des symptômes clinico-biologiques, signant le caractère récent de l'infection. La présence d'AC anti-VHA de classe IgG témoigne d'une rencontre ancienne avec le virus.



### Infection par le virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN circulaire, de la famille des *hepadnavirus*, présent à très haut titre dans le sang et les exsudats des personnes infectées de façon aiguë ou chronique, en quantité moins importante dans le sperme, les sécrétions vaginales, la salive. La transmission se fait préférentiellement par voie parentérale mais aussi sexuelle et périnatale.

Après une hépatite aiguë, ictérique dans environ 10 % des cas, la guérison est la règle, à l'exception des formes fulminantes (1 pour 100 environ) ou chroniques. En France, le portage chronique du virus survient dans l'évolution d'environ 5 à 10 % des hépatites aiguës B de l'adulte, beaucoup plus fréquent chez l'enfant et les immunodéprimés. 70 % de ces porteurs chroniques développent une hépatite chronique et 20 % d'entre eux évolueront vers une cirrhose. Celle-ci expose à un risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire de 3 à 5 %.

Dans le sérum, le virion ou particule de DANE, qui représente la particule infectieuse, est constitué de l'antigène (Ag) HBs correspondant à l'enveloppe virale, de l'antigène HBc, de l'antigène HBe, de l'ADN viral et de l'ADN polymérase.

Au plan diagnostique, l'absence de tout marqueur d'infection (Ag HBs, AC anti-HBs et anti-HBc) reflète l'absence de rencontre antérieure avec le virus. La présence des AC anti-HBs et anti-HBc correspond à une protection immunitaire due à une infection ancienne et guérie, souvent passée inaperçue. S'il y a seulement des AC anti-HBs, il s'agit d'une réponse efficace à la vaccination contre le VHB mais aussi d'une infection ancienne et guérie avec disparition spontanée des AC anti-HBc. Des AC anti-HBc isolés correspondent le plus souvent à une infection ancienne guérie avec disparition spontanée des AC anti-HBs et exceptionnellement à la phase de « fenêtre sérologique » d'une hépatite aiguë, alors associée à une augmentation des transaminases. Enfin, la présence de l'Ag HBs est synonyme d'infection par le VHB. Les tests sérologiques (IgM anti-HBc, Ag HBc, ADN du VHB, transaminases) permettront de trancher entre infection aiguë et chronique, multiplication virale persistante ou non, hépatite chronique et portage sain.

#### Signes cutanés directs de l'infection VHB <sup>12</sup>

**Urticaire aiguë** L'urticaire aiguë associée ou non à un angio-œdème fait partie du « classique » syndrome pré-ictérique de l'hépatite B avec une asthénie, des arthralgies ou des arthrites, des céphalées, ces manifestations régressant spontanément quand l'ictère apparaît. La biopsie montre parfois une vasculite lymphocytaire ou leucocytoclasique, associée à des dépôts d'immunoglobulines, d'Ag HBs et de complément sur la paroi des vaisseaux. En

revanche, les relations urticaire chronique/infection à VHB ne sont pas clairement établies <sup>13</sup>.

**Vasculites leucocytoclasiques cutanées** Les vasculites leucocytoclasiques cutanées, survenant durant la phase aiguë ou chronique de l'hépatite, sont souvent associées à des arthralgies, une neuropathie périphérique, une atteinte rénale... Elles se manifestent habituellement par un purpura maculo-papuleux, plus rarement par des ulcérations des membres inférieurs ou des gangrènes distales.

Il existe parfois une cryoglobuline de type 2 ou 3, avec présence d'Ag HBs dans le cryoprécipité et dépôt d'Ag HBs, d'immunoglobulines et de complément au niveau de la paroi des vaisseaux dermiques <sup>14</sup>. Cependant, l'ADN viral est rarement mis en évidence chez ces patients.

#### Manifestations dermatologiques associées à l'infection VHB

**Périartérite noueuse** Si dans les années 1970, la prévalence de l'infection par le VHB était de 30 à 40 % dans la périartérite noueuse <sup>15</sup> elle n'est actuellement plus que d'environ 8 %, en raison du développement important de la vaccination <sup>16</sup>.

La fréquence et le type des manifestations dermatologiques observées (livédo, nodules sous-cutanées, purpura...) sont identiques, qu'il y ait ou non une infection virale. Par contre, les signes digestifs, l'hypertension artérielle maligne, l'atteinte rénale et l'orchio-épididymite paraissent plus fréquents chez les sujets infectés. Dans ce cas, les antiviraux font partie du traitement, associés à une brève corticothérapie et à des échanges plasmatiques <sup>17</sup>.

**Acrodermatite papuleuse infantile** Décrite par Gianotti en 1955, l'acrodermatite papuleuse infantile a été rattachée à une infection par le VHB en 1970 <sup>18</sup>.

Cette éruption faite de papules de quelques millimètres de diamètre, siégeant sur le visage et les membres, souvent associée à une fièvre, des adénopathies superficielles, survient le plus souvent chez l'enfant mais aussi chez l'adulte, au cours de la phase aiguë de l'infection virale, souvent anictérique <sup>19</sup>.

En fait, de nombreux autres virus (EBV, CMV, adénovirus...) peuvent aussi être responsables de cette affection.

**Lichen plan** C'est il y a 20 ans que les dermatologues italiens ont, les premiers, attiré l'attention sur l'association lichen plan/hépatopathie chronique, la fréquence des marqueurs du VHB au cours du lichen variant de 4 à 40 %.

**Porphyrie cutanée tardive** De même, dans la porphyrie cutanée tardive, ceux-ci sont présents dans 50 à 70 % des cas. Cependant, dans ces deux dernières dermatoses, il n'y a généralement pas de preuve de répllication virale. De plus, la plupart des études sont anciennes, réalisées avant que le virus de l'hépatite C n'ait été identifié. En fait, il s'agit le plus souvent d'une co-infection VHB/VHC.



### Infection par le virus de l'hépatite C <sup>19-23</sup>

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus enveloppé à ARN, de la famille des *Flaviviridae*, dont il existe six génotypes principaux (numérotés de 1 à 6), séparés en sous-types. La distribution des différents génotypes varie selon les zones

géographiques et les facteurs de risque de contamination. Certains d'entre eux sont plus fréquemment associés à des formes sévères de la maladie et à une moins bonne réponse thérapeutique.

Sur le plan diagnostique, il n'est actuellement pas possible d'identifier en routine les antigènes du VHC. Seuls les AC anti-VHC sont facilement détectés par des tests Elisa ou des immunoblots. Leur présence témoigne d'une rencontre antérieure avec le virus, sans pouvoir affirmer la guérison ou la persistance de celui-ci. Le diagnostic d'une infection active par le VHC repose donc sur la seule identification de l'ARN viral par PCR.

La transmission du VHC est principalement parentérale (transfusions, toxicomanie, accidents d'exposition au sang), très rarement sexuelle ou materno-fœtale. D'autres modes de contamination existent probablement puisque environ 20 % des patients ayant une infection par le VHC n'ont pas de facteur de risque identifié.

L'infection virale aiguë est le plus souvent asymptomatique. Après cette phase, l'évolution vers la chronicité est observée chez 70 à 80 % des patients, signifiant qu'environ 30 % des sujets infectés guérissent spontanément. En cas d'infection chronique, une cirrhose apparaît dans environ 20 % des cas, la survenue d'un carcinome hépatocellulaire ayant une incidence annuelle de 3 à 5 % par an à partir de la constitution de la cirrhose.

#### Manifestations dermatologiques en relation directe avec le VHC <sup>24</sup>

**Cryoglobulinémies** Depuis les premiers cas rapportés en 1990, de très nombreuses publications ont permis d'établir clairement la relation VHC et cryoglobulinémie mixte (CM) de type 2 ou 3 <sup>25</sup>. Cette association est fréquente : les marqueurs du VHC sont trouvés dans 40 à 90 % des CM et, inversement, une CM est présente chez environ 50 à 80 % des patients infectés par ce virus, le plus souvent asymptomatique. Cependant, ces chiffres varient quelque peu en fonction de l'origine géographique des sujets étudiés.

Sur le plan dermatologique, c'est un tableau de purpura cryoglobulinémique que l'on observe, associant des lésions purpuriques maculo-papuleuses des membres inférieurs (fig. 33.2), des nodules sous-cutanés, parfois des ulcérations ou des nécroses, mais aussi une urticaire, un syndrome de

Raynaud... La biopsie montre habituellement une image de vasculite leucocytoclasique, parfois lymphocytaire. Ces signes cutanés sont souvent associés à des manifestations articulaires, rénales et neurologiques.

La mise en évidence d'AC anti-VHC mais aussi de l'ARN viral dans le cryoprécipité est un argument pour conforter les relations existant entre CM et VHC. Au niveau même de la peau, le VHC a également été mis en évidence, souvent complexé à des IgG et/ou des IgM <sup>26</sup>.

L'action des traitements antiviraux est habituellement identique sur la cryoglobulinémie et les manifestations hépatiques : la CM disparaît quand l'affection hépatique répond bien alors qu'elle persiste chez les non-répondeurs. Cependant, il existe des cas discordants pour lesquels la réponse est différente au niveau hépatique et pour la CM. Enfin, dans quelques observations, on note une aggravation des manifestations cliniques dues à la CM sous traitement antiviral.

Une association significative entre la présence d'une CM, qu'elle soit symptomatique ou non, et la sévérité de l'atteinte hépatique est bien démontrée <sup>27,28</sup>. Différentes études se sont intéressées aux génotypes du VHC et aux phénotypes HLA chez les sujets ayant ou non une CM. Les résultats sont discordants, montrant dans certains cas une association significative, dans d'autres non <sup>29,30</sup>.

**Porphyrie cutanée tardive (PCT)** De nombreux facteurs sont incriminés dans le déclenchement d'une PCT : soleil, alcool, médicaments et virus, en particulier le VHB et le virus de l'immunodéficience acquise.

Actuellement, la prévalence de l'infection par le VHC paraît très forte, comme en témoignent de nombreux travaux publiés ces dernières années <sup>31,32</sup>. Une infection active, prouvée par la mise en évidence d'ARN viral, est en effet présente chez 50 à 90 % des sujets présentant une PCT, originaires du sud de l'Europe (Italie, Espagne, France) mais aussi dans d'autres pays. Dans la majorité des cas, il s'agit de PCT sporadique (fig. 33.3). Dans les formes liées au VHC, l'âge d'apparition est plus bas et l'atteinte hépatique plus fréquente et plus sévère qu'en l'absence d'infection virale. Dans quelques observations, les manifestations cutanées de la PCT disparaissent lors du traitement antiviral, argument supplémentaire confirmant les relations directes



Coll. D. Bessis

**Fig. 33.2** Macules et papules purpuriques des membres inférieurs au cours d'une vasculite cutanée liée à une cryoglobulinémie mixte associée à une hépatite virale C



Coll. D. Bessis

**Fig. 33.3** Érosions post-traumatiques du dos des mains au cours d'une porphyrie cutanée tardive associée à une hépatite virale C



entre l'infection virale et la porphyrie.

Récemment, des mutations du gène de l'hémochromatose (HFE), homo- ou hétérozygotes (C282Y, H63B) ont été mises en évidence avec une fréquence statistiquement significative dans la PCT, faisant évoquer, dans l'apparition de cette maladie, l'intervention de facteurs génétiques d'une part et environnementaux d'autre part<sup>33</sup>.

#### Manifestations dermatologiques parfois associées au VHC<sup>34</sup>

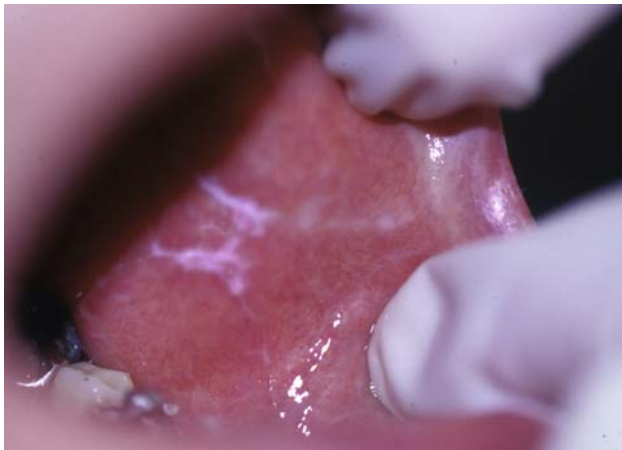
**Lichen plan** C'est il y a 15 ans que le premier cas de lichen buccal associé à une hépatite à VHC a été rapporté. Depuis, de très nombreux travaux ont été réalisés mais ces études sont contradictoires quant à la fréquence de cette association, les résultats étant très différents d'un pays à l'autre et même d'une région à l'autre au sein d'un même pays<sup>35,36</sup>.

Pour certains auteurs, il s'agit essentiellement de lichen buccal érosif (fig. 33.4), pour d'autres non. L'évolution sous traitement antiviral paraît également différente selon les observations : amélioration dans certains cas, aggravation dans d'autres ou même induction du lichen par le traitement.

Les mécanismes de cette association, si elle existe, sont encore mal compris, même si de l'ARN viral a été mis en évidence dans les lésions lichéniennes dans quelques observations<sup>37,38</sup>. Si le VHC n'est pas en cause dans la majorité des lichens, un lien existe sans doute chez certains malades, justifiant un dépistage systémique du VHC, en particulier dans les lichens buccaux.

**Prurit** Parfois associé à des lésions de prurigo, il conduit rarement à la découverte d'une affection à VHC mais c'est par contre un motif fréquent de consultation dermatologique chez les sujets ayant une hépatite à VHC présente dans environ 15 % des cas. Il peut être dû à la cholestase secondaire à la fibrose hépatique ou aux divers traitements antiviraux, mais, souvent, il survient sans cause évidente<sup>39</sup>.

**Périartérite noueuse** La fréquence de l'infection à VHC est faible dans les formes systémiques, inférieure à 10 %<sup>40,41</sup>. Quelques cas de PAN cutanées sont rapportés.



Coll. D. Bessis

**Fig. 33.4** Lichen buccal érosif au cours d'une hépatite virale C : leucokératose en réseau et érosions d'une face interne de joue

#### Manifestations dermatologiques ponctuellement associées au VHC

**Syndrome sec** Des marqueurs du VHC sont notés au cours du syndrome de Gougerot-Sjogren avec une fréquence variant de 0 à 19 % des cas selon les études. Il est encore difficile de dire si le VHC peut être considéré comme un agent étiologique du syndrome de Gougerot-Sjogren ou s'il est responsable d'un « syndrome de Gougerot-Sjogren like » : absence d'anticorps antinoyaux et d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, avec un aspect histologique de sialadénite lymphocytaire et prédominance de lymphocytes T CD8 alors que ce sont surtout des lymphocytes T CD4 qui infiltrent les glandes salivaires dans le syndrome de Gougerot-Sjogren<sup>42,43</sup>.

**Psoriasis** Les résultats sont très discordants dans les quelques études effectuées, que ce soit dans les formes cutanées ou articulaires. Il n'y a à l'heure actuelle aucun argument convaincant pour établir des liens physiopathologiques entre psoriasis et infection à VHC. En revanche, l'interféron a un rôle certain dans l'apparition ou l'aggravation des psoriasis.

**Lymphomes B cutanés** Quelques observations sont décrites, associées à une infection active par le VHC, avec, dans certains cas, une rémission après traitement antiviral<sup>44,45</sup>. Quelques cas de lymphome systémique à lymphocytes villeux associés à une cryoglobulinémie ont été récemment rapportés<sup>46</sup>.

Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à l'association anticorps antiphospholipides/infection par le VHC. En effet, les anticorps antiphospholipides sont observés chez 20 à 25 % des sujets présentant une hépatite chronique à VHC. Dans la grande majorité des cas, il n'y a pas de signes cliniques associés mais il existe parfois une nécrose cutanée, un livédo, des thromboses artérielles<sup>47</sup>.

Les mécanismes physiopathologiques de cette association sont mal connus (réaction croisée antigène du virus et anticorps antiphospholipides ?, stimulation polyclonale des lymphocytes B ?, etc.)<sup>48</sup>.

#### Autres dermatoses

Quelques observations d'urticaire aiguë sont rapportées au cours du syndrome pré-ictérique de l'infection à VHC ou au cours d'hépatites chroniques. Par contre, il n'y a pas d'association statistiquement significative entre urticaire chronique et infection à VHC dans des séries portant sur un nombre important de patients<sup>49</sup>.

Des cas ponctuels d'érythème polymorphe récidivant ou persistant ont été décrits au cours d'hépatites aiguës et chroniques. Après traitement antiviral, l'érythème polymorphe n'a pas récidivé.

L'érythème nécrolytique acral paraît très spécifique de l'infection à VHC, la cinquantaine de cas rapportée dans la littérature étant toujours associée à ce virus. Il s'agit de plaques érythémateuses ou violacées, érosives, évoluant vers des lésions hyperkératosiques, siégeant surtout sur le dos des pieds<sup>50</sup>.

De nombreuses observations « anecdotiques » sont rapportées, qu'il s'agisse de dermatomyosite, de sclérodémie sys-

témique, de granulome annulaire diffus, de sarcoïdose, de pyoderma gangrenosum, d'angio-œdème acquis, de poro-kératose de Mibelli...



## Vaccination contre l'hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B est disponible en France depuis 1981. Dix ans plus tard, l'OMS recommandait de ne pas limiter celle-ci aux seuls groupes à risque, cette stratégie n'étant pas efficace pour faire diminuer le nombre de cas d'hépatites. Elle devient alors obligatoire pour les personnels de santé. Après l'importante campagne de vaccination ciblant les nourrissons et les préadolescents en 1994, la France est le premier pays du monde pour la couverture vaccinale, avec presque la moitié de la population vaccinée. Au cours des mois et années suivants sont notifiés divers effets neurologiques à type de manifestations auditives et visuelles, des atteintes démyélinisantes du système nerveux central et diverses maladies systémiques imputées au vaccin, cela conduisant à une diminution très importante du nombre des vaccinations en France. Dans le calendrier vaccinal 2005, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande la vaccination systématique de tous les enfants avant 13 ans, en privilégiant les nourrissons, et des groupes à risque (professionnels de santé, adultes ayant un comportement à risque, populations migrantes venant des zones de forte endémie, sujets en contact étroit avec un porteur du VHB ou au sein d'une famille ou d'une collectivité à risque)<sup>51</sup>.

Actuellement, en France, les vaccins recombinants disponibles sont préparés à partir d'une fraction d'antigène HBs non infectante, sécrétée par une souche de levure *saccharomyces cerevisiae* ou une lignée cellulaire de cellules d'ovaires de hamster. L'hydroxyde d'alumine est utilisé comme adjuvant, le thiomersal ou le formaldéhyde comme conservateur. Dans la majorité des cas, la vaccination anti-VHB comporte trois injections sans rappel ultérieur, les deux premières étant espacées d'un mois, la troisième étant faite six mois après.

Après une vaccination anti-VHB, on peut observer<sup>52</sup> :

- une réaction locale, présente dans 2 à 8 % des cas à type de prurit, érythème, œdème, eczéma, habituellement transitoire. Parfois apparaissent au niveau du site

d'injection, dans les jours ou semaines après celle-ci, des nodules, inflammatoires ou non, pouvant persister plusieurs mois, voire plusieurs années. La biopsie montre une réaction granulomateuse polymorphe, associant lymphocytes, polynucléaires, macrophages et cellules épithélioïdes. Ces lésions, qui sont aussi observées après d'autres vaccins, sont attribuées à l'hydroxyde d'alumine utilisé comme adjuvant ;

- des réactions systémiques immédiates à type de prurit, urticaire et/ou d'œdème de Quincke<sup>53</sup> ;
- diverses affections dermatologiques dans les semaines ou mois qui suivent la vaccination anti-VHB. Il s'agit le plus souvent d'observations isolées ou de petites séries de cas :
  - lichen plan cutané, parfois associé à une atteinte muqueuse. Le premier cas a été rapporté en 1990 après la troisième injection du vaccin Hévac B : depuis, d'autres observations ont été décrites, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, quel que soit le type de vaccin, le seul facteur commun étant la présence de protéine S<sup>54</sup>. Le lichen pourrait être dû à une réaction immune médiée par des lymphocytes T cytotoxiques vis-à-vis des kératinocytes exprimant la protéine S ou un autre épitope, donnant une réaction croisée,
  - vasculites cutanées ou cutané-systémiques, parfois associées à des cryoglobulines. Quelquefois, c'est un tableau de périartérite noueuse systémique que l'on observe. D'exceptionnels cas de PAN cutanée ont été rapportés<sup>55</sup>,
  - lupus érythémateux systémique dont une dizaine de cas sont décrits dans la littérature,
  - autres affections dermatologiques à type de granulome annulaire généralisé, érythème polymorphe, érythème noueux...

Il est difficile de faire la preuve formelle du rôle de la vaccination anti-VHB dans la survenue de ces différentes affections, les seuls arguments étant la chronologie d'une part et l'absence d'autres facteurs déclenchants d'autre part<sup>56</sup>. De plus, le très faible nombre de cas rapportés par rapport au nombre de sujets vaccinés suggère l'intervention d'autres facteurs, peut-être génétiquement déterminés<sup>57</sup>.



1 Parsons ME. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. *Int J Dermatol* 1996 ; **35**:77-81.

2 Maiga MY, Oberti F, Cales P. Manifestations extrahépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite A. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; **20**: 346-352.

3 Dolberg S, Berkun Y, Gross-Kieselstein E. Urticaria in patients with hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991 ; **10**:702-703.

4 Scully LJ, Ryan AE. Urticaria and acute hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1993 ; **88**:277-278.

5 Bozaykut A, Atay E, Ipek IO *et al.* Acute infantile haemorrhagic oedema associated with hepatitis A. *Ann Trop Paediatr* 2002 ; **22**:59-61

6 Garty BZ, Danon YL, Nitzan M. Schoenlein-Henoch purpura associated with hepatitis A infection. *Am J Dis Child* 1985 ; **139**:547.

7 Islek I, Kalayci AG, Gok F, Muslu A. Henoch-Schonlein purpura associated with hepatitis A infection. *Pediatr Inter* 2003 ; **45**:114-116.

8 Chenli J, Zouari N, Belkadi A *et al.* Hépatite A et purpura rhumatoïde : une association rare. *Arch Ped* 2004 ; **11**:1202-1204.

9 Inman RD, Hodge M, Hohnston ME *et al.*

Arthritis, vasculitis and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann Intern Med* 1986 ; **105**:700-703.

10 Dan M, Yaniv R. Cholestatic hepatitis, cutaneous vasculitis and vascular deposits of immunoglobulin M and complement associated with hepatitis A virus infection. *Am J Med* 1990 ; **89**:103-104.

11 Press J, Maslovitz S, Avinoach I. Cutaneous necrotizing vasculitis associated with hepatitis A virus infection. *J Rheumatol* 1997 ; **24**:965-967.

12 Han SH. Extra-hepatic manifestations of

- chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2004 ; 8:403-418.
- 13 Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Clin Immunol* 2006 ; 30:25-30.
- 14 Cohen P. Cryoglobulinémie et hépatites B et C. *Pathol Biol* 1999 ; 47:232-236.
- 15 Trepo C, Thivolet J. Antigène Australia, hépatite à virus et périartérite noueuse. *Presse Med* 1970 ; 78:1575.
- 16 Mouthon L. Périartérite noueuse due au virus de l'hépatite B. *Pathol Biol* 1999 ; 47:237-244.
- 17 Guillevin L, Mahr A, Callard P *et al.* Hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa : clinical characteristics, outcome and impact of treatment in 115 patients. *Medicine* 2005 ; 84:313-323.
- 18 De Gaspari G, Bardare M, Costantino D. Australia antigen in Crosti-Gianotti acrodermatitis. *Lancet* 1970 ; 1:1116-1117.
- 19 Brandt O, Abeck D, Gianotti R, Burgdorf W. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; 54:136-145.
- 20 Doutre MS, Beylot C, Beylot-Barry M *et al.* Les manifestations dermatologiques associées au virus de l'hépatite C. *Rev Med Interne* 1995 ; 16:666-672.
- 21 Cordel N, Chosidow O, Frances C. Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. *Ann Med Int* 2000 ; 151:46-52.
- 22 Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatol Clin* 2002 ; 20:449-458.
- 23 Sterling RK, Bralow S. Extra-hepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep* 2006 ; 8:53-59.
- 24 Durand JM. Affections extra-hépatiques certainement liées au virus de l'hépatite C. *Presse Med* 1997 ; 26:1014-1022.
- 25 Sansonno D, Dammaco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia and vasculitis : immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5:227-236.
- 26 Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR *et al.* Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995 ; 21:305-312.
- 27 Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis : a meta-analysis. *Hepatology* 2002 ; 36:978-985.
- 28 Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M *et al.* Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006 ; 43:1337-1345.
- 29 Cacoub P, Renou C, Kerr G *et al.* Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44:2118-2124.
- 30 Sebastiani GD, Bellisai F, Caudai C *et al.* Association of extra-hepatic manifestations with HLA class II alleles and with virus genotype in HCV infected patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2005 ; 19:17-22.
- 31 Fargion S, Piperno A, Capellini MD *et al.* Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda : evidence of a strong association. *Hepatology* 1992 ; 16:1322-1326.
- 32 Cribier B, Petiau P, Keller F *et al.* Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. A clinical and virologic study. *Arch Dermatol* 1995 ; 131:801-804.
- 33 Egger NG, Goeger DE, Payne DA *et al.* Porphyria cutanea tarda : multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Dig Dis Sci* 2002 ; 47:419-426.
- 34 Durand JM. Affections extrahépatiques chez les malades infectés par le virus de l'hépatite C. Associations probables ou possibles. *Presse Med* 1997 ; 26:1023-1028.
- 35 Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N. Hepatitis C virus and lichen planus : a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004 ; 98:171-183.
- 36 Lodi G, Giuliani M, Majorana A *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus : a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol* 2004 ; 51:1172-1181.
- 37 Kurokawa M, Hidaka T, Sasaki H *et al.* Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C : detection of anti-genomic as well as genomic strand HCV RNAs in lichen planus lesions. *J Dermatol Sci* 2003 ; 32:65-70.
- 38 Harden D, Skelton H, Smith KJ. Lichen planus associated with hepatitis C virus : no viral transcripts are found in the lichen planus and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 49:847-852.
- 39 Dega H, Frances C, Dupin N *et al.* Prurit et virus de l'hépatite C. *Ann Dermatol Vénereol* 1998 ; 125:9-12.
- 40 Deny P, Bonacorsi S, Guillevin L, Quint L. Association between hepatitis C virus and polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* 1992 ; 10:319.
- 41 Carson CW, Conn DL, Czaja A *et al.* Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993 ; 20:304-309.
- 42 Wattiaux MJ. Syndrome de Gougerot-Sjögren et virus de l'hépatite C : quels liens ? *Presse Med* 1997 ; 26:652-655.
- 43 Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S *et al.* Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus. A multicenter analysis of 137 cases. *Medicine* 2005 ; 84:81-89.
- 44 Michaelis S, Kazakow DV, Schmid M *et al.* Hepatitis C and G viruses in B-cell lymphomas of the skin. *J Cutan Pathol* 2003 ; 30:369-372.
- 45 Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review : regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 15:653-662.
- 46 Saadoun D, Suarez F, Lefrere F *et al.* Systemic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection : a new entity ? *Blood* 2005 ; 105:74-63.
- 47 Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M *et al.* Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus-HIV infection) : description of 82 cases. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38:1009-1016.
- 48 Harel M, Aron-Maor A, Sherer Y *et al.* The infectious etiology of the anti-phospholipid syndrome : links between infection and autoimmunity. *Immunobiology* 2005 ; 210:743-747.
- 49 Cribier B, Santinelli F, Schmitt B *et al.* Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G ; a case-control study. *Arch Dermatol* 1999 ; 135:1355-1359.
- 50 Abdallah MA, Ghazzi MY, Moni HA *et al.* Necrolytic acral erythema : a cutaneous sign of hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 53:247-251.
- 51 Calendrier vaccinal 2005. *Bull Epidemiol Hebdo* 2005 ; 29-30:141-156.
- 52 Aubin F, Humbert P. Complications dermatologiques liées à la vaccination anti-hépatite B. *Rev Fr Allergol* 1994 ; 34:495-497.
- 53 Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S *et al.* Allergic mechanisms and urticaria-angioedema after hepatitis B immunization. *Br J Dermatol* 1998 ; 139:925-926.
- 54 Méricigou D, Léauté-Labreze C, Louvet S *et al.* Lichen plan de l'enfant : rôle des campagnes de vaccination anti-hépatite B ? *Ann Dermatol Vénereol* 1998 ; 125:339-403.
- 55 Sicot S. Le vaccin contre l'hépatite B peut-il avoir un effet délétère sur le système immunitaire ? *Concours Med* 1997 ; 119:357-358.
- 56 Cales P. Vaccination anti-hépatite B et effets secondaires graves : ne pas confondre séquence et conséquence. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25:859-862.
- 57 Mc Mahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB *et al.* Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43 618 persons. *Am J Med* 1992 ; 92:254-256.





# 34

## Infection par le VIH

*Christian Aquilina, Roland Viraben*

**Primo-infection par le VIH** 34-2

**Néoplasies cutanées** 34-3

**Lymphomes cutanés** 34-4

**Cancer anal** 34-4

**Carcinomes baso- et spinocellulaires** 34-5

**Mélanome** 34-5

**Carcinomes neuro-endocrines** 34-5

**Pathologies inflammatoires** 34-5

*Granulome annulaire et affections granulomateuses* 34-5

*Dermatoses papuleuses et prurigineuses* 34-6

*Dermatoses lichénoides* 34-6

*Dermatoses bulleuses, maladie de Grover, porphyrie cutanée tardive* 34-6

*Lupus érythémateux* 34-7

*Dermatite atopique, dermatites allergiques de contact* 34-7

*Psoriasis, dermatite séborrhéique, pityriasis rubra pilaire* 34-7

*Infections des stades avancés du VIH* 34-8

*Autres mycoses* 34-10

**Infections sexuellement transmissibles** 34-16

*Herpès génital* 34-16

*Syphilis* 34-17

*Gonococcie, chancre mou, donovanose lymphogranulome vénérien* 34-17

*Infections à HPV* 34-17

**Références** 34-17

**L**e développement d'une épidémie de maladie de Kaposi chez les patients homosexuels de la côte ouest des États-Unis a été à l'origine de la mise en évidence d'une nouvelle maladie, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), et de la découverte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les manifestations cutanées de l'infection à VIH ont donc été déterminantes dans le diagnostic clinique de l'affection. Elles restent d'un intérêt majeur pour apprécier le stade de l'infection.

La classification de CDC 1993 reste couramment admise. Elle intègre des tableaux dermatologiques permettant de classer l'affection en trois stades :

- catégorie A :
  - lymphadénopathie persistante généralisée ;
  - primo-infection à VIH ;
- catégorie B :
  - angiomatose bacillaire ;
  - candidose oropharyngée ;
  - leucoplasie orale chevelue ;
  - zona affectant plus d'un dermatome ou récidivant ;
  - purpura thrombopénique idiopathique ;
- catégorie C :
  - candidose œsophagienne ;
  - ulcère chronique herpétique ;
  - localisation cutanée d'infection opportuniste : histoplasmosse, cryptococose, mycobactérie ;
  - maladie de Kaposi ;

— lymphome immunoblastique.

D'une façon plus générale, il paraît utile de considérer :

- une période précoce au cours de laquelle les lymphocytes CD4 baissent, les CD8 augmentent et le rapport CD4/CD8 s'inverse. L'activation polyclonale des lymphocytes B s'accompagne d'une production d'autoanticorps. Les cytokines interféron (IFN)  $\gamma$  et *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  augmentent tandis que les interleukines (IL) 2 d'origine lymphocytaire et les IL-1 d'origine macrophagique diminuent. Au cours de ce stade apparaissent la dermatite séborrhéique, le psoriasis, la xérodémie, les éruptions papuleuses prurigineuses ;
- une période tardive au cours de laquelle la réponse immunologique diminue sur le plan quantitatif et qualitatif, les infections opportunistes apparaissent ainsi que la leucoplasie orale chevelue et la maladie de Kaposi ;
- une période correspondant à l'évolution du patient immunodéprimé sous traitement : la réapparition d'une réponse immunitaire peut s'accompagner d'une expression dermatologique spécifique tandis que les effets secondaires des traitements antirétroviraux peuvent être à l'origine de réaction toxidermique.

Les nombreuses dermatoses apparaissant chez un patient infecté par le VIH sont exceptionnellement spécifiques. L'association est établie comme significative parce que :

- la fréquence est particulièrement élevée par rapport à une population de sujets immunocompétents ;

- elles apparaissent résistantes au traitement conventionnel ;
- elles s'améliorent sous traitement antirétroviral et, au contraire, progressent avec l'infection à VIH.

Au cours des dernières années, le profil dermatologique clinique le plus souvent observé s'est significativement modifié avec l'apparition des traitements hautement actifs sur le rétrovirus (HAART : *highly active antiretroviral therapy*). La fréquence de la maladie de Kaposi, des infections opportunistes cutanées a significativement diminué tandis qu'augmentait la prévalence des infections chroniques, maladies auto-immunes, carcinomes liés à l'infection à HPV et toxidermies. Néanmoins, la prise en charge médicale de patients provenant de pays où l'accès aux traitements antiviraux est limité et où il persiste un nombre important de sujets infectés ignorant leur infection justifie l'implication du dermatologue dans le dépistage de la maladie et l'appréciation clinique de l'importance de l'immunosuppression. Paradoxalement, l'introduction des HAART s'accompagne de manifestations cliniques diverses le plus souvent à type d'infections cutanées subaiguës ou chroniques décrites sous le terme de réaction inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS : *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Elle se développe chez près de 25 % des patients séropositifs après 6 mois de HAART. Il s'agit, par ordre de fréquence, d'herpès génital, de condylomes, de molluscum contagiosum et de zona. Cependant, des infections opportunistes définissant le SIDA comme le syndrome de Kaposi, la pneumocystose, l'hépatite B, les infections à mycobactéries ou la cryptococcose peuvent également être réactivées ou exacerbées. Les patients présentent un risque d'IRIS d'autant plus grand que la restauration immunitaire est plus complète et quantitativement importante : chiffre initial de CD4 inférieur à 100, sujets jeunes, rapport CD4/CD8 inférieur à 0,15<sup>1</sup>.

Dans ce nouveau contexte ont été rapportés des cas d'acné, de staphylococcie et de pseudo-érythème noueux à *Helicobacter cinaedi* et à *Campylobacter* sp.

La surveillance dermatologique est une étape fondamentale dans le suivi clinique des patients séropositifs, soit dans le dépistage d'une infection curable dont la persistance pourrait être un facteur d'aggravation de l'infection à VIH ou prendre une gravité toute particulière dans ce contexte, soit dans la mise en évidence d'un marqueur de l'évolution péjorative de l'affection. À cet égard, trois localisations doivent être systématiquement examinées :

- la muqueuse buccale ;
- les organes génitaux ;
- les doigts et les orteils.

Le suivi buccodentaire est essentiel chez tous les patients. La mauvaise hygiène buccale et un chiffre bas de CD4 prédisposent au développement d'une périodontite nécrotique entraînant une résorption osseuse. Elle débute souvent par une bande érythémateuse gingivale nécessitant des soins de détersion spécialisés. Chez les patients sous traitement antirétroviral efficace, l'attention doit porter sur les anomalies de la sécrétion salivaire qui provoquent une xérostomie et une fragilité dentaire. Dans tous les cas, l'aphtose et les

condylomes buccaux peuvent poser des problèmes de prise en charge thérapeutique. Des ulcérations parfois très douloureuses accompagnent les neutropénies sévères nécessitant l'utilisation des facteurs de stimulation (G-CSF), les poussées d'herpès récurrent plus ou moins contrôlées par l'aciclovir, l'aphtose vraie d'évolution prolongée justifiant parfois une corticothérapie générale.

L'examen régulier des ongles, de la zone périunguéal et des espaces interorteils est indispensable. L'onychomycose, le plus souvent à dermatophytes, affecte plus de 20 % des patients et s'accompagne d'intertrigo fissuraire constituant une source potentielle d'infection torpide. Une pigmentation unguéale est fréquemment retrouvée ; elle peut être secondaire au traitement (indinavir, inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase), ou d'origine interne comparable à la pigmentation observée au cours de l'anorexie psychogène. Des carcinomes spinocellulaires sous-unguéaux fréquents associés à une infection à HPV oncogène justifient une surveillance et un éventuel contrôle histologique de lésions d'apparence verruqueuse. Des érythèmes périunguéaux parfois douloureux (fig. 34.1), de physiopathologie mal définie, affectant les 20 ongles et des nécroses distales d'étiologies diverses ont été rapportés. Enfin, des paronychies tout à fait comparables à celles observées avec les rétinoïdes peuvent compliquer des traitements par indinavir et lamivudine.



**Fig. 34.1** Érythèmes périunguéaux et télangiectasiques (syndrome des doigts rouges) au cours de la co-infection VIH-VHC

L'examen des organes génitaux doit faire partie de l'examen systématique de surveillance des patients séropositifs. Outre la constatation de lésions cliniquement patentes (maladie de Kaposi, intertrigo), il doit permettre la recherche d'une infection sexuellement transmissible et de dépister un carcinome en particulier cervical et anal par la pratique systématique de frottis.



### Primo-infection par le VIH<sup>2,3</sup>

La primo-infection se caractérise par une phase de réplication virale intense associée à des altérations précoces du système immunitaire. Deux à 6 semaines (extrêmes : 5-30 jours) après la contamination, un peu plus de la moitié des sujets présentent des signes cliniques : le plus sou-

vent cutanéomuqueux, ganglionnaires, digestifs, plus rarement neurologiques (méningites et surtout encéphalites). L'éruption, présente dans 60 à 70 % des cas symptomatiques, est un érythème généralisé, atteignant le tronc, la racine des membres et le cou, parfois le visage, les paumes et les plantes, habituellement morbilliforme et durant 5 à 10 jours (fig. 34.2). Il s'y associe souvent un énanthème buccal (fig. 34.3) : érosions de 5 à 10 mm de diamètre, parfois douloureuses ; des érosions ou des ulcérations génitales ou anales sont également fréquentes. La pharyngite, dans deux tiers des cas, réalise une véritable angine. Les adénopathies superficielles régressent lentement, en plusieurs semaines. Les manifestations digestives sont plus rares (moins d'un tiers des cas). La médiane de la durée de l'évolution d'une primo-infection est de 2 semaines. La gravité des manifestations cliniques au cours du syndrome de primo-infection, particulièrement l'existence de signes neurologiques et la durée dépassant 2 semaines sont en corrélation avec une évolution plus rapide vers le SIDA (stade C) et une charge virale plasmatique de plateau significativement élevée. On peut observer une thrombopénie, une leuconéutropénie (50 % des cas), un syndrome mononucléosique. L'augmentation des lymphocytes porte surtout sur les lymphocytes T CD8, en raison d'une forte réponse cytotoxique spécifique du VIH, face à une réplication virale qui est intense, dépassant le million de copies/mm<sup>3</sup>. À ce stade, la déplétion en lymphocytes T CD4 est importante, pouvant favoriser des infections opportunistes. Dans près de la moitié des cas, il existe une hépatite aiguë cytolitique (transaminases entre 2 et 10 fois la normale), qui disparaît en quelques semaines.



Coll. Dr C. Aquilina, Toulouse

**Fig. 34.2** Exanthème maculeux du tronc au cours d'une primo-infection VIH

Trois types de marqueurs virologiques plasmatiques sont utilisables par ordre chronologique d'apparition :

- l'ARN du VIH : 10 jours après la contamination, la viremie plasmatique atteint rapidement des taux très élevés, pour décroître progressivement et arriver au plateau d'équilibre 4 à 6 mois après la contamination ;
- l'antigène p24 est détecté environ 15 jours après la contamination, il persiste 1 à 2 semaines avant de disparaître ;



Coll. Dr C. Aquilina, Toulouse

**Fig. 34.3** Ulcérations oropharyngées au cours d'une primo-infection VIH

- les anticorps anti-VIH sont mis en évidence par les tests Elisa en moyenne 22 à 26 jours après le contage ; le Western-Blot permet de préciser la cinétique d'apparition des anticorps, les premiers étant ceux dirigés contre les protéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41) et contre l'antigène p24, puis le Western-Blot se complète en quelques semaines.

La réalisation d'un test génotypique à la recherche de virus portant des mutations de résistance est recommandée dans le bilan initial d'une primo-infection dans l'objectif de choisir le traitement initial en cas de multirésistance et/ou d'échec virologique précoce. En France, la fréquence de virus résistants chez les sujets en primo-infection reste stable et inférieure à 10 %.

Actuellement, les indications du traitement antirétroviral au cours de la primo-infection ne font pas l'objet d'un consensus, en raison de l'absence de perspectives d'éradication du VIH, de la fréquence des effets indésirables, des problèmes d'adhésion observés chez les patients traités et des incertitudes sur les stratégies thérapeutiques. De plus, il n'y a pas d'essai contrôlé ayant démontré le bénéfice clinique à long terme d'un traitement initié à ce stade. En 2005, le traitement est recommandé si les symptômes sont sévères, en particulier en cas de symptômes neurologiques et/ou durables, en cas de survenue d'infection opportuniste, enfin, s'il existe d'emblée un déficit immunitaire avec des lymphocytes T CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>.



## Néoplasies cutanées <sup>4</sup>

Les néoplasies cutanées associées à l'infection à VIH ne sont pas considérées comme des pathologies déterminantes. Toutefois, avec l'apparition des HAART et l'augmentation de la durée de vie des sujets infectés, les cancers cutanés sont devenus les néoplasies les plus souvent observées posant un double problème de dépistage et de prise en charge thérapeutique. La recherche de mélanome, de carcinome baso- et spinocellulaire et de carcinome anal doit être systématique. Les facteurs favorisants sont l'âge (plus



de 40 ans), le phototype caucasien, la durée de l'infection VIH et un antécédent d'infection opportuniste.



### Lymphomes cutanés

Les lymphomes ganglionnaires B non hodgkiniens sont fréquents au cours de l'infection à VIH (lymphomes de Burkitt et lymphome diffus à grandes cellules), mais l'infection ne semble pas prédisposer au développement de lymphomes cutanés. L'apparition de ceux-ci reste donc un événement rare. Toutefois, si des lymphomes épidermotropes classiques se développent dans un contexte d'infection à VIH, il semble exister des profils cliniques et phénotypiques plus spécifiquement rencontrés.

Les lymphomes T cutanés non épidermotropes à grandes cellules sont particulièrement caractéristiques<sup>5</sup>. Ils se présentent comme un nodule unique ou des tumeurs multiples mais en général sans dissémination systémique. L'infiltrat cutané est formé de lymphocytes anaplasiques au plan cyto- logique, plus rarement pléomorphes exprimant l'antigène CD30. Le virus Epstein-Barr est un possible agent responsable de la lymphoprolifération, mais est rarement mis en évidence par hybridation ou expression de la protéine LMP (*latent membrane protein*).

L'affection se développe dans un contexte d'immunodépression (CD4 autour de 200/mm<sup>3</sup>). Le pronostic est réservé plus du fait de l'immunosuppression et du risque d'infection opportuniste que du fait de la prolifération lymphoïde. Les lésions cutanées peuvent spontanément régresser et la radiothérapie locale est le traitement privilégié.

Une variante associant un infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles à des grands lymphocytes a été décrite. Malgré sa rareté, cette forme est importante à considérer pour la difficulté du diagnostic différentiel avec une pathologie infectieuse. Des localisations viscérales à type de pseudo-abcès ont été également rapportées. La présence de polynucléaires neutrophiles pourrait résulter de la sécrétion d'IL-8 par les cellules tumorales.

Les lymphomes B diffus à grandes cellules se manifestent au niveau cutané. Il s'agit, là encore, de nodules souvent solitaires sans dissémination extracutanée. Sur le plan cyto- logique, il s'agit de lymphomes centroblastiques. Deux éléments sont caractéristiques : l'expression du CD30 par les lymphocytes atypiques (ce qui ne s'observe que pour ce type de lymphome B se développant dans un contexte d'immunosuppression) et la fréquente positivité des marqueurs de l'infection à EBV. Les lymphomes plasmablastiques de la cavité buccale, décrits en 1997 par Delescluse, correspondent également à des lymphomes B diffus à grandes cellules à localisation essentiellement muqueuse et de pronostic défavorable. Une localisation cutanée a été récemment rapportée chez un patient VIH<sup>6</sup>.

Des infiltrats lymphoïdes cutanés denses formés de lymphocytes CD 8 non clonaux se développent dans un contexte de profonde immunodépression. Bien qu'il s'agisse de proliférations lymphoïdes polyclonales considérées comme réactionnelles, une dissémination de l'infiltrat aux ganglions et à la moelle osseuse a été observée avec une incidence

péjorative sur le pronostic de l'affection.

Des érythrodermies à phénotype CD8 ont été également observées, certaines sont considérées comme réactionnelles et peuvent être spontanément régressives.

Dans tous les cas la distinction entre vrai et pseudo- lymphome reste difficile. Il semble exister un spectre continu : la stimulation continue des lymphocytes CD8 par les protéines virales du VIH pourrait entraîner une expansion clonale de ces lymphocytes. Ainsi s'expliqueraient les observations d'infiltrat cutané atypique se transformant en vrai lymphome après plusieurs années d'évolution.

Le rôle direct du virus ou de virus co-infectant (HTLV 1 et 2) a été proposé pour expliquer la transformation des lymphocytes.

La surveillance de ces pseudolymphomes doit donc être régulière ainsi que le traitement qui repose sur la cortico- thérapie locale et éventuellement la photothérapie.

Les leucémies myélomonocytaires aiguës semblent plus fré- quentes dans la population infectée par le VIH. Les localisa- tions cutanées peuvent ouvrir le tableau clinique (fig. 34.4). Le tropisme du VIH pour les cellules monocytaires pourrait expliquer cette association<sup>7</sup>.



Coll. R. Viraben, Toulouse

**Fig. 34.4** Leucémies cutanées diffuses au cours d'une leucémie myélomonocytaire aiguë chez un patient VIH



### Cancer anal<sup>8</sup>

Ce carcinome spinocellulaire est particulièrement fréquent dans un contexte d'homosexualité masculine associé à une infection à VIH. Il apparaît lié à une infection chronique par un HPV oncogène 16, 18, 31, 33. Initialement asymptomatique, il peut faire l'objet d'un dépistage par frottis complété le cas échéant par un examen histologique. Le diagnostic peut être établi de façon précoce au stade de néoplasie *in situ* (*anal intraepithelial neoplasia* [AIN]). Au stade clinique, il se présente soit comme des lésions leuco- plasiques, soit comme des lésions verruqueuses. Il existe une certaine corrélation entre des lésions de haut grade sur le plan cyto- logique, de type AIN II ou III sur le plan histo- logique et verruqueuses sur le plan clinique. De plus, dans ces formes, un HPV 16 est systématiquement retrouvé. Le traitement proposé est soit la destruction des lésions par chirurgie ou laser, soit l'imiquimod (en évaluation dans cette indication).

La prévalence de l'infection anale à HPV serait de 95 % chez les homosexuels séropositifs et celle de l'AIN de 80 %. Le risque de cancer invasif augmente avec la déplétion du système immunitaire, mais la reconstitution immunitaire n'entraîne pas de régression de la dysplasie et la fréquence de ces carcinomes augmente avec la survie des patients liée à l'HAART.

### Carcinomes baso- et spinocellulaires <sup>4</sup>

Dans un contexte d'infection à VIH, la fréquence des carcinomes basocellulaires est bien supérieure à celle des carcinomes spinocellulaires (7/1), contrairement à ce que l'on observe chez les transplantés rénaux (1,8/1). Les lésions sont souvent multiples, la localisation préférentielle est le tronc et, sur le plan histologique, la forme superficielle est la plus fréquente. Quelques cas cliniques isolés de formes agressives ont été rapportés dans la littérature. La photothérapie proposée comme traitement du prurit dans un contexte d'infection à VIH doit donc être utilisée avec parcimonie d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque (phototype, antécédent de carcinome). Les traitements standard peuvent être appliqués ; l'imiquimod n'est pas encore évalué dans cette indication.

Les carcinomes spinocellulaires se développent préférentiellement au niveau de la face. Les localisations au niveau des muqueuses génitales, buccales, anales et de l'extrémité des doigts sont secondaires à une infection à HPV concomitante.

Survenant chez des sujets plus jeunes, ces carcinomes ont un pronostic défavorable avec un fort potentiel de récurrence, de métastase et un risque significatif d'évolution fatale, indépendants du taux de CD4. La prise en charge thérapeutique initiale est déterminante pour l'avenir du patient mais mal codifiée en ce qui concerne les marges d'exérèse, la recherche du ganglion sentinelle et l'indication de traitement radiothérapique ou de chimiothérapie complémentaire.

### Mélanome <sup>4</sup>

Les cas rapportés de mélanome dans un contexte d'infection à VIH ne permettent pas de statuer entre une association fortuite et une augmentation de l'incidence liée à la présence du virus. L'expérience clinique et une étude cas témoin semblent montrer un pronostic péjoratif en ce qui concerne la durée de rémission et la survie pour les patients séropositifs. Cette évolution serait indépendante du taux de lymphocytes CD4. Les modalités de prise en charge de ces mélanomes ne sont pas modifiées du fait de la séropositivité. Un élargissement d'indication de la recherche du ganglion sentinelle a été suggéré mais n'a pas été évalué. Les traitements adjuvants comme l'interféron  $\alpha$ -2b et l'IL-2 peuvent être proposés malgré l'absence d'étude spécifique.

### Carcinomes neuro-endocrines <sup>9</sup>

Ils ont été rapportés de façon anecdotique au cours de

l'immunodépression du VIH alors qu'ils se développent fréquemment dans le cadre de traitements immunosuppresseurs pour greffe d'organe ou d'hémopathie lymphoïde.

## Pathologies inflammatoires

### Granulome annulaire et affections granulomateuses

Des granulomes annulaires (GA) ont été décrits au cours de l'infection VIH quel que soit le stade évolutif <sup>10</sup>. L'absence de données concernant la prévalence du GA chez les patients non VIH ne permet pas de conclure sur une association significative. Il semble toutefois que les formes généralisées et perforantes soient particulièrement fréquentes. La présentation clinique est par ailleurs parfois très atypique et peut en particulier siéger au niveau des zones photo-exposées <sup>11</sup> ou au niveau de la muqueuse buccale (fig. 34.5, fig. 34.6). Le diagnostic n'est souvent évoqué que sur l'examen anatomopathologique. À la différence de la forme des patients non VIH où les lymphocytes expriment le CD4, il existe, dans le contexte de l'infection VIH, un infiltrat lymphocytaire dermique de phénotype CD8. Dans quelques cas, le GA disparaît avec l'instauration d'un traitement antiviral spécifique, mais un cas de GA perforant a suivi l'introduction de la zalcitabine (Hivid) et a disparu à son arrêt <sup>12</sup>. Enfin, la survenue de granulomes annulaires a été notée au cours d'infections opportunistes (gale norvégienne, infection à EBV). Nous avons observé un cas de GA au niveau de lésions cicatricielles de zona cervico-brachial révélant une infection à VIH avec une immunodépression profonde.

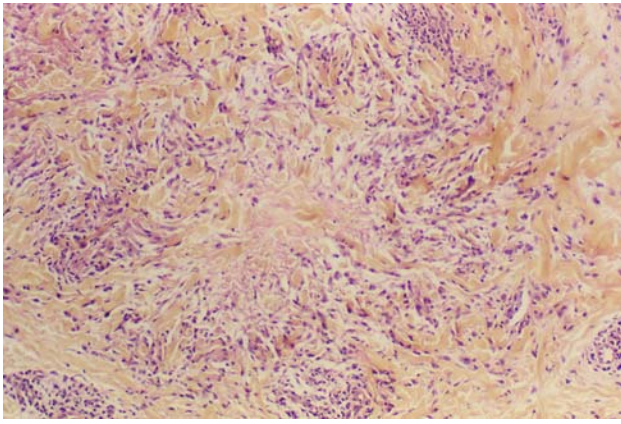


Coll. R. Viraben, Toulouse

**Fig. 34.5** Lésions papuleuses érythémateuses du coude : granulomes annulaires au cours de l'infection VIH

D'une façon plus générale, des lésions granulomateuses atypiques ont été rapportées au cours de l'infection VIH. Des éléments érythémateux indurés parfois nodulaires sont fréquemment observés aux points d'injection sous-cutanée d'enfuvirtide (T20 : Fuzeon). L'examen histologique montre des altérations du collagène dermique pouvant être liées à un dépôt du produit et un infiltrat granulomateux évoquant un GA ou une dermite interstitielle médicamenteuse <sup>13</sup>.

D'autres dermatoses granulomateuses ont été rapportées



Coll. R. Viraben, Toulouse

**Fig. 34.6** Histologie d'un granulome annulaire au cours d'une infection VIH (coloration HSE  $\times 100$ )

de façon anecdotique : nodules rhumatoïdes ou sarcoïdo-siques.

### Dermatoses papuleuses et prurigineuses

La dénomination d'éruption papuleuse prurigineuse du VIH<sup>14</sup> est aujourd'hui admise et regroupe un ensemble d'affections diverses.

Le prurit *sine materia* est un symptôme fréquent mais de signification variable :

- soit il révèle l'infection à VIH, notamment chez des patients originaires d'Afrique subsaharienne ;
- soit il oriente vers une pathologie interne : hépatite B et C, insuffisance rénale chronique, lymphome ;
- soit il est en relation avec un terrain atopique.

Les prurits avec lésions dermatologiques ont été séparés en deux entités : la folliculite à éosinophiles, proche de la maladie d'Ofuji, et la dermatite papuleuse décrite comme une dermatite urticaire. Les deux affections se manifestent par des papules disséminées au niveau du visage, du tronc et des parties proximales des membres (fig. 34.7). Ces pathologies chroniques et invalidantes se manifestent dans un contexte d'immunodépression marquée. Elles s'associent parfois à une éosinophilie sanguine. Elles se caractérisent histologiquement par la présence d'un infiltrat dermique variable formé d'éosinophiles de lymphocytes et d'histiocytes, associé, le cas échéant, à des pustules à éosinophiles dans la gaine externe des poils.

Les deux affections sont considérées comme des réactions d'hypersensibilité à des germes divers : parasites (*demodex*) ou levures (*pityrosporum*) retrouvés de façon inconstante. Sur le plan pratique, les examens bactériologique, mycologique, parasitologique et histologique permettent d'éliminer une pathologie spécifique. Certains de ces prurits rappellent les prurigos parasitaires, le prurigo strophulus et l'urticaire papuleux des Anglo-Saxons, et sont directement liés à une piqûre ou, plus souvent, témoignent de la mémoire d'une ancienne sensibilisation dans un contexte d'immunosuppression. Un terrain atopique est fréquemment associé<sup>15</sup>. La prise en charge thérapeutique est difficile et nécessite le recours à la photothérapie ou à la corticothérapie générale. La restauration immune améliore géné-



Coll. D. Bessis

**Fig. 34.7** Lésions papuleuses excoriées diffuses du tronc et des membres au cours de l'éruption papuleuse et prurigineuse du VIH

ralement le tableau qui répond mal aux traitements dermo-corticoïdes et aux antihistaminiques. À l'inverse, certains auteurs incriminent la restauration immunitaire comme une des causes de ces manifestations<sup>16</sup>.

### Dermatoses lichénoïdes

Les éruptions lichénoïdes ont été rarement rapportées dans le cadre de l'infection à VIH<sup>17</sup>. Elles surviennent la plupart du temps dans le cadre de réaction médicamenteuse au traitement antirétroviral ou à un antifongique. La topographie de l'éruption évoque le plus souvent une photodermatose lichénoïde.

Le lichen plan buccal est également rare malgré l'association suggérée entre lichen buccal et infection par le VHC et la fréquente co-infection VIH-VHC. Le rôle de l'infection à VIH sur le phénomène de lymphocytotoxicité responsable des lésions de lichen a été suggéré<sup>18</sup>.

Cette expression clinique rare contraste avec la fréquente constatation histologique de dermite lichénoïde ou d'interface dans des tableaux cliniques variés. La cellule de Langerhans, réservoir précoce de virus, paraît associée à des lymphocytes CD8 cytotoxiques responsables de la nécrose des kératinocytes à proximité<sup>19</sup>.

Le lichen myxoédémateux semble de survenue plus fréquente au cours d'une infection par le VIH sous forme de papules discrètes affectant le tronc et les membres parfois de régression spontanée. La pathogénie est peu claire : stimulation des fibroblastes soit par le VIH, soit par la dysglobulinémie polyclonale<sup>20</sup>.

### Dermatoses bulleuses, maladie de Grover, porphyrie cutanée tardive

Dans le contexte d'infection à VIH, les seules maladies bulleuses significativement fréquentes sont les toxidermies induites par les traitements antirétroviraux : érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson en particulier sous névirapine.

Les maladies bulleuses auto-immunes sont excessivement rares. Trois cas de pemphigus ont été rapportés malgré une présence possible d'autoanticorps à taux faible chez les patients séropositifs et le rôle controversé de l'HHV8 dans



la pathogénie du pemphigus. La ciclosporine, potentiellement active sur l'infestation des lymphocytes par le virus, serait un traitement particulièrement adapté.

Des cas de pemphigoïde, de dermatite herpétiforme, de dermatose neutrophilique à IgA intraépidermique, de dyskératose acantholytique focale (maladie de Grover) ont été recensés, mais restent anecdotiques.

La fréquence des porphyries cutanées tardives au cours de l'infection à VIH avait suggéré un rôle direct du virus sur le métabolisme hépatique des porphyrines (fig. 34.8). En fait, un abus d'alcool, une co-infection avec une hépatite virale C ou l'utilisation de médicaments ou de substance hépatotoxiques sont retrouvés dans la plupart des cas <sup>21</sup>.



**Fig. 34.8** Érosions cutanées au cours d'une porphyrie cutanée tardive chez un patient co-infecté VIH-VHC

#### Lupus érythémateux <sup>22</sup>

Au cours de l'infection à VIH, l'apparition d'autoanticorps est fréquente ; elle est liée à la stimulation lymphocytaire B, en particulier les anticorps antiphospholipides, anti-ADN et anti-RNPs, mais, la plupart du temps, sans manifestation clinique associée.

La survenue d'un lupus érythémateux systémique ou cutané au cours d'une infection à VIH est une éventualité rare et une trentaine de cas seulement ont été rapportés dans

la littérature. Deux explications ont été avancées : la prédominance du lupus chez la femme et du VIH chez l'homme ; la production exagérée d'anticorps au cours du lupus érythémateux systémique (SLE) qui pourrait conférer une certaine protection vis-à-vis du VIH, de même que l'immunosuppression induite par le VIH pourrait réduire le risque de développer un SLE. Ainsi, la plupart des patients présentant un lupus notent une amélioration clinique en cas d'immunodépression liée au VIH. À l'inverse, un lupus cutané peut apparaître dans le contexte d'un traitement antirétroviral actif, témoignant d'un phénomène de restauration immunitaire.

Sur le plan clinique, il existe de plus un risque de confusion entre un SLE et une infection par le VIH se présentant avec des tableaux similaires d'altération de l'état général avec fièvre, polyadénopathie et candidose oropharyngée ou de perturbations neuropsychiatriques ou enfin de glomérulonéphrite lupus-like pouvant s'observer dans un contexte de l'infection.

#### Dermatite atopique, dermatites allergiques de contact

L'infection à VIH s'accompagne d'une dysfonction lymphocytaire avec une diminution relative des cytokines des lymphocytes Th1 par rapport à celles des Th2 précédant la déplétion lymphocytaire. Cette réponse Th2 prédominante aux allergènes de l'environnement explique la fréquence et la gravité de la dermatite atopique dans le contexte d'infection à VIH <sup>23</sup>.

Les dermatites allergiques de contact sont fréquentes même au stade d'immunodépression. Cette éventualité doit être évoquée devant toute dermatose prurigineuse, justifiant la pratique de patch tests <sup>24</sup>. L'infiltrat lymphocytaire dermique associé à l'eczéma est de phénotype CD8.

#### Psoriasis, dermatite séborrhéique, pityriasis rubra pilaris

La prévalence de psoriasis est équivalente chez les patients séropositifs et dans la population générale. Quelques particularités cliniques ont été rapportées : fréquence des érythrodermies, des formes hyperkératosiques, des formes en gouttes classiquement post-streptococciques, des formes inversées, des localisations unguéales et surtout l'association à un rhumatisme psoriasique <sup>25</sup>. En général, l'infection à VIH aggrave le psoriasis en déclenchant un état inflammatoire général et le psoriasis progresse avec l'augmentation de la charge virale. De même, l'introduction de traitement antiviral actif entraîne une régression des lésions. Le traitement du psoriasis reste difficile : la photothérapie majeure le risque de carcinome cutané, les rétinoïdes celui d'hyperlipidémie induite par les antirétroviraux.

La dermatite séborrhéique est fréquente à tous les stades de l'infection par le VIH. Les formes atypiques extensives (fig. 34.9) à l'ensemble des plis et aux fesses accompagnent les états d'immunosuppression. L'examen histologique montre des lésions relativement atypiques avec nécrose kératinocytaire focale, dermite d'interface, infiltrat périvasculaire polymorphe à lymphocytes, plasmocytes et neutrophiles. Sur cette base, la dénomination d'éruption dermatite séborrhéique-like du SIDA a été proposée. La

Coll. R. Viraben, Toulouse



Coll. Dr C. Aquilina, Toulouse

**Fig. 34.9** Dermatite séborrhéique étendue au cours de l'infection VIH

pathogénie est mal établie : l'hypothèse d'une pullulation opportuniste de *Pityrosporum* n'est plus retenue. L'affection répond peu au traitement de l'infection à VIH. Le pityriasis rubra pilaire peut être occasionnellement associé à l'infection par le VIH <sup>26</sup>.

#### Infections des stades avancés du VIH

**Angiomatose bacillaire** <sup>27</sup> L'angiomatose bacillaire est une infection bactérienne cutanée due à *Bartonella quintana* ou à *Bartonella henselae* (fig. 34.10). Elle se manifeste par des lésions angiomeuses papuleuses ou nodulaires de taille variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres, parfois, par des plaques indurées ou des nodules sous-cutanés. Les lésions sont disséminées sur le tégument mais avec une prédilection pour les paupières. Elles surviennent dans les suites d'une morsure ou d'une griffure par un chat. Elles se développent dans un contexte d'immunodépression marqué ( $CD4 < 200$ ). L'infection peut se propager aux viscères par bactériémie, principalement au foie (pélioïse) et à la rate. Le traitement repose sur une antibiothérapie par érythromycine 2 g/j en 4 prises durant 2 à 3 mois. En cas de rechute, l'antibiothérapie doit être reprise et maintenue 4 mois au moins, parfois indéfiniment afin d'éviter le développement de lésions hépatiques. L'angioma-

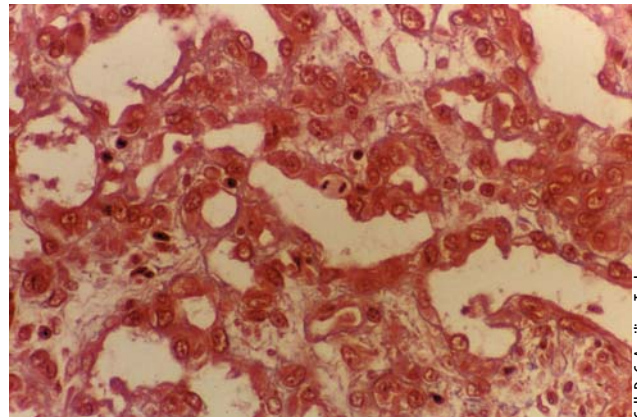
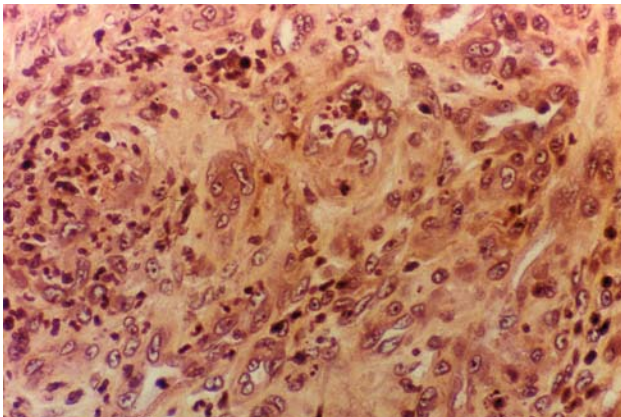
tose bacillaire est une pathologie discriminante (stade B), bien que son influence sur le pronostic de l'infection à VIH ne soit pas établie.

**Gale** <sup>27</sup> Le tableau clinique classique de la gale n'est pas modifié par l'infection à VIH en absence d'immunodépression associée. En revanche, lorsque le chiffre de  $CD4$  est inférieur à  $150/mm^3$ , il se développe un tableau de gale norvégienne caractérisé par la pullulation de millions de parasites sur la peau. La perte de la sensation prurigineuse (qui correspond à une réaction d'hypersensibilité au parasite) entraînerait une absence du grattage qui détruit un nombre important de sillons et donc de parasites. Les manifestations sont essentiellement un érythème, parfois une érythrodermie et une kératose croûteuse épaisse (fig. 34.11). Le cuir chevelu, le visage et les mains sont surtout affectés. Le traitement doit être à la fois local avec la déterision des croûtes par des bains chauds savonneux, traitement topique par un scabicide et général par l'ivermectine 200 mg/kg/j.

**Infection à *Demodex*** <sup>28</sup> Plusieurs observations ont été rapportées, liées à une multiplication du parasite folliculaire avec pénétration dans le derme. Le diagnostic repose sur le grattage des lésions qui montre un taux de *demodex* important et sur l'histologie qui révèle une réaction inflammatoire granulomateuse centrée généralement sur des *demodex*. Les tableaux peuvent être proches de la rosacée mais des aspects variés de type folliculites pustuleuses, aspect eczématiforme, kératose folliculaire de la face sont également décrits.

Le métronidazole toxique peut être efficace mais généralement il faut faire appel à l'ivermectine à la dose de 200 µg/kg en une prise que l'on peut répéter au bout d'un mois, éventuellement associé à la perméthrine topique une fois par semaine pendant 4 semaines.

**Candidoses** La candidose orale est un marqueur clinique confirmé de stade avancé de l'infection par le VIH, et réapparaît lors d'échec d'un traitement antiviral <sup>29</sup>. Parmi les différentes espèces, *Candida albicans* est le plus souvent responsable. L'immunité cellulaire, notamment le couple macrophage-lymphocyte T, joue un rôle essentiel dans le contrôle du pouvoir pathogène de cette levure sur le



Coll. Dr C. Aquilina, Toulouse

**Fig. 34.10** Histologie cutanée d'une angiomatose bacillaire : prolifération capillaire lobulaire ; les vaisseaux sont bordés de cellules endothéliales saillantes dans la lumière vasculaire





**Fig. 34.11** Plaques kératosiques du tronc au cours d'une gale disséminée chez un patient VIH

plan cutané ou muqueux. En revanche, ce sont les polynucléaires neutrophiles (non altérés au cours de l'infection par le VIH) qui contrôlent la dissémination hématogène, si bien que les candidoses viscérales profondes sont rares mais peuvent se voir en cas d'agranulocytose iatrogène, par exemple. Avant l'ère des antiprotéases, 85 à 90 % des sujets infectés par le VIH développaient une candidose clinique généralement sous la forme d'un muguet et d'une œsophagite. Il y a une bonne corrélation avec la baisse des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. La candidose orale (buccale classant le sujet au stade B [CDC, 1993], œsophagienne au stade C) est de pronostic défavorable et annonce, en l'absence de traitement, à court ou à moyen terme, la survenue de complications plus graves. Sur le plan clinique, le plus souvent, il s'agit d'une forme érythémateuse, bien visible au niveau du palais, ou plus souvent d'un muguet, sous la forme de plaques blanches plus ou moins confluentes de la face interne des joues, du palais, des gencives (candidose pseudomembraneuse) (fig. 34.12). L'œsophagite peut être latente ou se manifester par une dysphagie rétrosternale, voire par des vomissements parfois hémorragiques, des douleurs thoraciques, ou des nausées. L'œsophagoscopie qui permet aisément le diagnostic est indiquée lorsque la dysphagie ne



**Fig. 34.12** Candidose pseudomembraneuse orale au cours du SIDA

régresse pas sous traitement anticandidosique pour confirmer une résistance ou considérer le diagnostic différentiel, notamment l'œsophagite herpétique ou à CMV. Parmi les autres manifestations candidosiques, on peut citer : la laryngite, l'anite, la vaginite, et plus rarement la balanite qui ont tendance à récidiver. Les intertrigos et les onyxis sont rares.

Recommandations thérapeutiques<sup>30</sup> :

- candidose orale : un premier épisode de muguet peut être traité par un antifongique topique (Fungizone, gel Daktarin), l'essentiel est de laisser l'antifongique au contact des lésions. En cas d'inefficacité ou de formes sévères d'emblée, le recours aux antifongiques systémiques est nécessaire : fluconazole (Triflucan) 100 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution (Sporanox) 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques entre 7 et 10 jours. Une candidose vaginale doit être traitée localement par des ovules d'azolés (miconazole, nystatine, éconazole, etc.), avec recours en cas de récurrences fréquentes au fluconazole *per os* en une prise hebdomadaire ;
- candidose œsophagienne : elle impose un traitement de première intention par le fluconazole *per os* à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole (200 mg/j en gélules ou en solution), l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomiale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention. Il faut aussi tenir compte de la fréquence croissante d'échecs cliniques liés à une résistance acquise aux azolés. Le risque de résistance est



augmenté par les traitements antifongiques prolongés, la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et un taux de CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup>.

La prévention la plus efficace des rechutes est la reconstitution immunitaire induite par le traitement antiviral, et il est rare que l'on soit amené à proposer une prophylaxie secondaire qui peut se discuter en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. La prophylaxie primaire, elle, n'est pas recommandée.

#### Autres mycoses

**Cryptococcose**<sup>31</sup> Le plus souvent, le tableau est neurologique, voire pulmonaire, mais dans 10 % des cas, une localisation cutanée est possible et rarement révélatrice. La plus classique des formes est l'aspect de molluscum contagiosum (fig. 34.13), mais de nombreuses descriptions sont retrouvées dans la littérature. Le diagnostic repose sur l'examen direct (levure encapsulée) et les cultures sur milieu de Sabouraud.

**Histoplasmose**<sup>32</sup> Là encore, il s'agit d'une mycose disséminée chez des patients très immunodéprimés ; la localisation cutanée, de description polymorphe (papule, pustule, nodule...), ne se voit que dans 10 % des cas. Le pronostic est plus sévère que celui de la cryptococcose. Le diagnostic repose sur l'examen direct (corps lévuriformes et les cultures sur milieux de Sabouraud).

**Dermatophytie**<sup>33</sup> La prévalence est plus fréquente au cours de l'infection par le VIH et près d'un tiers des patients est atteint. Les localisations peuvent être cutanées, folliculaires et unguéales. Il n'y a pas de franche corrélation avec le taux de CD4.

**Pénicilliose (*Penicillium marneffii*)**<sup>34</sup> C'est une mycose qui paraît plus fréquente au cours de l'infection par le VIH, là encore avec des tableaux cutanés très variés décrits dans la littérature (cf. chap. 37, « Infections fongiques systémiques »).

**Leucoplasie orale chevelue** La leucoplasie orale chevelue (LOC) survient chez des patients qui sont relativement immunodéprimés, moins de 300 CD4/mm<sup>3</sup>, avec un niveau élevé (au moins supérieur à 50 000 copies/mm<sup>3</sup>) de la

charge virale VIH. Plusieurs travaux ont établi le pronostic défavorable de l'infection VIH avec une progression plus rapide et la survenue d'une complication classant dans la forme SIDA dans plus de 50 % des cas dans les deux années<sup>35</sup>. Cliniquement, des stries papuleuses blanchâtres parallèles se développent sur les bords latéraux de la langue de disposition perpendiculaire à l'axe lingual (fig. 34.14). Les lésions sont adhérentes, indolores, parfois gênantes, prenant alors un aspect hérissé (d'où le nom de chevelue) ; elles peuvent s'étendre, quoique rarement, sur la zone dorsale ou ventrale de la langue. L'histologie révèle une acanthose avec une hyperkératose parakératosique, une papillomatose, des cellules de type koilocytaires induites par le virus Epstein-Barr et une inflammation modérée.

Le virus Epstein-Barr est responsable de la LOC, infecte les lymphocytes B qui constituent très probablement un réservoir de virus participant donc à la latence virale, mais également les cellules épithéliales de la bouche et du nasopharynx. Dans les lésions de LOC, la réplication de l'EBV est démontrée.

Le valaciclovir inhibe la réplication de l'EBV et peut mettre en rémission les lésions de LOC, mais la récurrence est habituelle. L'échappement et la récurrence sous valaciclovir est probablement le fait de la sélection de mutants résistants. En pratique, les lésions ne sont pas traitées car elles régressent lorsque l'immunité est rétablie. On peut proposer pour les lésions exubérantes et gênantes des applications quotidiennes d'une solution de tréтиноïne<sup>36</sup>.

**Molluscum contagiosum**<sup>37</sup> Les infections à poxvirus sont particulièrement fréquentes au cours de l'infection par le VIH, survenant souvent sur la face (fig. 34.15) mais aussi dans la sphère génitale. Leur aspect clinique n'est pas aussi typique que ceux de l'enfant et ils sont difficilement énucléables à la curette. Ils signent généralement une immunodépression profonde, en règle moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup>. Le traitement repose sur la restauration de l'immunité par les thérapies antirétrovirales, mais aussi sur la cryothérapie, sur l'électrocoagulation ; l'imi-quimod topique est régulièrement efficace.

**Infection par herpesvirus simple types 1 et 2 (HSV-1, HSV-2)** Au cours de l'infection par le VIH, l'infection herpétique est presque toujours liée à une réactivation d'une



Coll. R. Viraben, Toulouse

Fig. 34.13 Cryptococcose cutanée au cours d'une infection VIH



Coll. Dr C. Aquilina, Toulouse

Fig. 34.14 Stries papuleuses blanchâtres du bord de la langue au cours d'une leucoplasie orale chevelue



Coll. D. Bessis

**Fig. 34.15** Molluscum contagiosum profus du visage au cours de SIDA

infection herpétique latente. HSV-2 est actuellement responsable de la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles (IST) chez le séropositif pour le VIH, et facilite considérablement la transmission du VIH<sup>38</sup>. En effet, comme pour les autres IST, l'inflammation tissulaire augmente la contagiosité car les lymphocytes CD4 présents dans les lésions herpétiques sont les premières cibles pour le VIH.

S'il n'a pas été démontré que l'infection HSV-2 aggravait la progression de l'infection par le VIH, en revanche, l'immunodépression induite par ce virus aggrave la maladie herpétique, en majorant la fréquence, la durée et l'expression clinique des récurrences et en augmentant l'importance et la fréquence de l'excrétion virale asymptomatique. D'un point de vue clinique, par conséquent, il peut s'agir d'un tableau sévère d'expression viscérale : l'œsophagite est la plus fréquente des atteintes viscérales (CD4 inférieurs à 50/ml) révélée par une dysphagie, des douleurs thoraciques, des vomissements, une hémorragie, de la fièvre, confirmée par la fibroscopie œsophagienne qui montre les ulcérations que l'on doit prélever ; la pneumopathie, la méningo-encéphalite restent exceptionnelles. Les lésions cutanéomuqueuses se caractérisent le plus souvent par des lésions chroniques à type d'ulcérations buccales, linguales, oculaires, anales, cutanées (fig. 34.16) évoluant plus de 1 mois ; dans ces situations, il est nécessaire de réaliser une culture virale en raison des résistances aux antiherpétiques que l'on peut évaluer à 5 % pour l'aciclovir (*versus* 0,5 % chez l'immunocompétent). Tous ces tableaux d'infection herpétique classent le patient au stade C de la classification CDC (*Centers for diseases control*) ou stade SIDA.

Le traitement curatif de l'herpès cutanéomuqueux de l'immunodéprimé nécessite la voie d'abord veineuse dans les formes sévères : aciclovir 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures chez l'enfant, ou 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte. Ces doses sont doublées dans les formes très sévères, en particulier en cas de méningo-encéphalite. En revanche, contrairement aux greffés d'organes, et en particulier les greffés de moelle, chez lesquels le traitement préventif systématique est maintenant la règle, le traitement préventif au cours de l'infection VIH suit les mêmes indications que chez l'immunocompétent. Dans les cas de résistance à l'aci-



Coll. D. Bessis

**Fig. 34.16** Infection herpétique disséminée au cours du SIDA

clovir, le traitement de choix est le foscarnet (Foscavir) et, en cas de résistance à ce dernier, le cidofovir (Vistide).

**Infection par le virus varicelle-zona** Quelques cas de varicelles graves ou compliquées ont été publiés. Les signes généraux sont souvent plus intenses et prolongés. Les lésions cutanées sont plus extensives et peuvent prendre un aspect purpurique et/ou hémorragique, avec de possibles atteintes hépatiques ou pulmonaires<sup>39</sup>. On décrit aussi des formes atypiques de varicelle, prenant l'aspect de molluscum contagiosum, des aspects hyperkératosiques verruqueux, des lésions lichénoïdes et des lésions à type de folliculites. Elles évoluent sur plusieurs semaines à plusieurs mois. Le traitement impose l'aciclovir par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte et 250 à 500 mg par m<sup>2</sup> chez l'enfant pendant 8 à 10 jours. Le relais par valaciclovir 1 000 mg × 3/j est possible en cas de réelles difficultés à maintenir une voie veineuse et si l'évolution est favorable. Dans les atteintes viscérales, principalement neurologiques, la posologie est majorée à 15 mg/kg toutes les 8 heures sur une durée qui peut dépasser les trois semaines.

L'incidence du zona est 17 fois plus élevée chez les séropositifs que dans la population générale du même âge. Cliniquement, il s'agit le plus souvent de zona banal, non compliqué qui peut être la première manifestation clinique de la séropositivité. Dans ces situations, les patients sont souvent peu immunodéprimés avec des taux de lymphocytes CD4 de 500/mm<sup>3</sup>. Des zonas extensifs, impétiginisés, graves et nécrotiques sont possibles en cas de déficit immunitaire sévère. La dissémination cutanée ou viscérale (en particulier neurologique) est rare. L'examen ophtalmologique doit être systématiquement réalisé en cas de zona ophtalmique. Les algies post-zostériennes n'apparaissent pas plus fréquemment que chez l'immunocompétent. Le zona fait partie des manifestations cliniques de la catégorie B dans la classification du SIDA. Chez le patient ayant un déficit immunitaire modéré, seulement en cas de localisation initiale mono-métamérique et d'une surveillance clinique rapprochée, le valaciclovir à la dose de 1 000 mg toutes les 8 heures pendant 8 à 10 jours est possible. L'aciclovir intraveineux est le plus souvent préférable au traitement *per os* dans



les indications suivantes : zonas récurrents, sévères, disséminés, zona du trijumeau, zona multimétamérique, zona survenant chez un patient ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>, l'immunodépression sévère exposant aux complications. La posologie d'aciclovir est de 15 mg/kg/j  $\times$  3/j (toutes les 8 heures) pendant 7 à 10 jours. Le relais par valaciclovir 1 000 mg  $\times$  3/j est possible si l'évolution est favorable. En cas de résistance à l'aciclovir, on recourt au foscarnet (120 à 200 mg/kg/j) par voie intraveineuse jusqu'à la guérison clinique qui peut prendre plusieurs semaines <sup>40</sup>.

**Maladie de Kaposi (MK)** La maladie de Kaposi a vu profondément diminuer son incidence depuis l'avènement des inhibiteurs de la protéase <sup>41</sup>. La MK associée au SIDA, épidémique, survient préférentiellement chez des hommes jeunes avec un sex-ratio de 8/1, dans 95 % des cas homosexuels. Elle est plus sévère que la MK classique, avec une atteinte cutanée potentiellement plus agressive, des atteintes muqueuses et viscérales plus fréquentes. Elle classe le patient au stade C. Sur le plan épidémiologique, le virus herpes de type 8 (HHV-8) (gamma-herpèsvirus) responsable de la MK, identifié en 1994, est mis en évidence dans les lésions cutanées et dans les cellules mononucléées du sang. La virémie HHV-8 semble être un bon reflet de la masse tumorale. Les études sérologiques ont montré la présence d'anticorps anti-HHV-8 chez 80 à 100 % des patients atteints de MK et la séropositivité pour l'HHV-8 précède le développement d'une MK. Le virus HHV-8 a été retrouvé dans la salive et les sécrétions séminales des patients infectés, expliquant la transmission par les relations oro-anales ou les pénétrations anales réceptives <sup>42</sup>, mais le développement de MK chez les enfants africains suggère une transmission maternofoetale au cours de l'accouchement ou par voie transplacentaire, voire d'enfant à enfant ou de mère à enfant par voie salivaire <sup>43</sup>.

D'un point de vue pathogénique, HHV-8 infecterait de manière latente les lymphocytes B et, après activation, se propagerait aux précurseurs des cellules endothéliales qui sont à l'origine de la cellule kaposienne qui possède des marqueurs spécifiques des cellules endothéliales (BMA 120, CD34, thrombomoduline, ELAM1, collagène IV, laminine,

VEGFR3, VEGFR2, podoplanine, antigène CD31). L'histologie des lésions montre que la cellule kaposienne est une cellule fusiforme. Dans le derme superficiel et moyen s'observent initialement de petits foyers de cellules fusiformes et des néovaisseaux et, progressivement, la prolifération forme des faisceaux entremêlés, autour desquels on peut observer des fentes vasculaires. La MK est actuellement considérée comme une maladie multifocale et il ne s'agit pas d'un sarcome.

L'atteinte cutanée est au premier plan. Une macule évolue vers une papule, un nodule, une plaque, une tumeur ulcéro-végétante, parfois sessile ou pédiculée (fig. 34.17). La lésion est toujours bien limitée, angiomateuse, violine (fig. 34.18), parfois ecchymotique. Les lésions sont indolores et non prurigineuses. Leur taille peut varier de quelques millimètres à une vaste plaque recouvrant un segment de membre. Elles peuvent être généralisées (fig. 34.19) ou localisées. Les muqueuses sont plus rarement atteintes (oculaires, buccales ou génitales) (fig. 34.20). Les localisations digestives sont le plus souvent asymptomatiques, notées chez 35 à 50 % des patients en cas de recherche systématique. Les localisations pleuropulmonaires, fréquentes, mettent en jeu le pronostic vital et s'accompagnent, dans plus de 95 % des cas, de lésions cutanées ; la symptomatologie clinique n'est pas spécifique ; les signes radiologiques apparaissent tardivement ; la tomodensitométrie pulmonaire est plus discriminante ; la fibroscopie bronchique peut mettre en évidence des lésions bronchiques angiomateuses et permet les biopsies. Tous les autres viscères, les os et les ganglions lymphatiques peuvent être atteints et seul le système nerveux semble épargné. L'évolution est très variable et assez imprévisible. Toutes les situations peuvent s'observer, depuis la forme longtemps localisée à la forme explosive avec diffusion rapide des lésions cutanées, des atteintes muqueuses et viscérales. Le pronostic vital est engagé en cas d'atteinte bronchique mais aussi de diffusion cutanée. Le diagnostic de certitude est histologique. La mise en évidence par biologie moléculaire de HHV8 dans les lésions confirme le diagnostic en cas de doute. Le bilan d'extension reste guidé par les points d'appel clinique, et comporte au minimum une radiographie pulmonaire.



Coll. Dr C. Aquilina, Toulouse



Coll. D. Bessis

**Fig. 34.17** Nodule angiomateux au cours d'une maladie de Kaposi du SIDA

**Fig. 34.18** Nodules ecchymotiques du membre supérieur au cours d'une maladie de Kaposi du SIDA





Coll. Pr J.-J. Guilhou, Montpellier

**Fig. 34.19** Nodules disséminés du tronc au cours d'une maladie de Kaposi du SIDA

Le traitement repose sur trois axes :

- le traitement antiviral efficace, c'est-à-dire qui rend indélécelable la charge virale plasmatique du VIH est toujours indiqué ; il induit à lui seul une régression qui est probablement liée à la restauration immunitaire observée sous traitement antirétroviral, entraînant la négativation de la virémie HHV8 dans les cellules mononucléées circulantes, en corrélation avec la réponse clinique<sup>44</sup> ;
- les traitements locaux sont à visée essentiellement esthétique et s'adressent à un nombre limité de lésions (en règle moins de 10 à 20) fonctionnellement ou esthétiquement invalidantes : exérèse chirurgicale, cryothérapie, cryochirurgie, laser CO<sub>2</sub>, injections intralésionnelles de vinblastine (très peu utilisées en pratique) ; la radiothérapie, avec des doses de 15 à 40 Gy fractionnées en 20 séances entraîne un taux de rémissions partielles ou complètes dans au moins la moitié des cas. Les rétinoïdes ont donné des résultats variables et inconsistants<sup>45</sup>. Notons la commercialisation de Panretin gel 0,1 % (alittrétinoïne, acide 9-cis rétinoïque) dans cette indication ;
- les traitements généraux sont indiqués dans les formes engageant le pronostic fonctionnel ou vital. L'interféron  $\alpha$ -2b peut assurer des taux d'environ 30 % de réponses complètes ou partielles, avec de fortes doses (20 millions d'unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle/j pendant les 2 premiers mois, à condition que les CD4 soient supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>. La vincristine (2 mg par semaine) donne des réponses partielles plus fréquentes (60 à 80 % des cas), de courte durée (4 mois en moyenne). Le VP16 (étoposide) (150 mg/m<sup>2</sup> durant 3 jours toutes les 4 semaines) permet d'obtenir 30 % de rémissions complètes et 50 % de rémissions partielles transitoires (en moyenne 9 mois). La bléomy-



Coll. D. Bessis

**Fig. 34.20** Localisation génitale d'une maladie de Kaposi du SIDA

cine (15 mg en intramusculaire tous les 15 jours) bien tolérée, donne des rémissions partielles dans près de 75 % des cas, et une stabilisation dans 30 %. La doxorubicine (hématotoxique et cardiotoxique) était classiquement utilisée en association avec la bléomycine et la vincristine. Cette polychimiothérapie est actuellement remplacée par les anthracyclines liposomiales qui permettent d'obtenir une meilleure pharmacocinétique et une moindre toxicité. Deux formes sont actuellement disponibles : la daunorubicine liposomiale (Daunoxome) (40 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours) et la doxorubicine liposomiale pegylée (Doxil ou Caelyx) (20 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 à 3 semaines) avec des taux de réponses dépassant les 50 %<sup>46</sup>. Les taxanes (docetaxel [Taxotere]), à la posologie de 60 mg/m<sup>2</sup> SC toutes les 3 semaines, apportent des taux de réponse de 80 % avec une durée médiane d'apparition de la réponse de 6 semaines<sup>47</sup>. Le monitoring de la charge virale HHV-8 dans le compartiment sanguin et dans les tumeurs de Kaposi a permis de montrer que l'amélioration de la MK était associée à une baisse de la charge virale HHV-8, si bien qu'il est tentant de chercher un véritable traitement antiviral pour traiter cette maladie, ce qui n'a pas encore abouti<sup>48</sup>.

Les indications thérapeutiques doivent tenir compte de la forme clinique et évolutive de la MK et de l'intensité du déficit immunitaire.

En dehors des formes cliniques engageant le pronostic fonctionnel ou vital et nécessitant un traitement urgent, les indications thérapeutiques doivent être rediscutées après 3 mois de traitement antirétroviral associant au moins trois médicaments.

Si un traitement local est indiqué ponctuellement en cas de lésions inesthétiques, un traitement général est nécessaire en cas de lésions cutanéomuqueuses évolutives (en règle au-delà de 10 à 20 lésions) et/ou d'atteinte viscérale. Si les CD4 sont > 200/mm<sup>3</sup> et en l'absence de localisations viscérales, l'interféron  $\alpha$ -2b recombinant est une option (5 et 10 mUI/j). Sinon et surtout, lorsque le déficit immunitaire est plus profond, le traitement le plus adéquat est



**Fig. 34.21** Atteinte cutanée au cours d'une leishmaniose viscérale. A. Lésions cutanées papuleuses disséminées du tronc chez un malade au stade SIDA. B. Atteinte identique au membre supérieur

la chimiothérapie. Les meilleures réponses sont obtenues avec la bléomycine, les anthracyclines liposomales et les taxanes.

**Mycobactéries environnementales** Le complexe *M. avium intracellulare* est le plus représenté au cours de l'infection par le VIH. Avant les trithérapies, presque 50 % des malades séropositifs présentaient des infections à *M. avium intracellulare*<sup>49</sup> qui étaient disséminées d'emblée (fièvre, perte de poids, diarrhée et anémie), chez des patients avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup>, alors qu'elles sont plutôt de topographie et d'expression pulmonaire chez l'immunocompétent. Le complexe *M. avium intracellulare* regroupe deux espèces, *M. avium* et *M. intracellulare*, génétiquement distinctes. Si chez l'immunocompétent, l'atteinte cutanée est exceptionnelle ; au cours de l'immunodépression, les formes disséminées peuvent s'exprimer par des lésions pustuleuses ou varioliformes<sup>50</sup>, des aspects sporotrichoides<sup>51</sup>, exceptionnellement des atteintes mu-

queuses<sup>52</sup>. Dans quelques cas, les atteintes cutanée et ganglionnaire restent isolées. Les prélèvements (expectorations, biopsies notamment cutanée, ponctions pleurales ou ganglionnaires, coprocultures, hémocultures, liquide céphalo-rachidien) tentent de cultiver *M. avium intracellulare*, et doivent être systématiquement complétés par des hémocultures ensemencées sur flacons spéciaux. Rappelons que cette infection classe le patient au stade C (CDC 1993). Le traitement actuellement recommandé associe éthambutol, clarithromycine et ansaprine pendant au moins 6 mois. La littérature médicale rapporte plusieurs observations anecdotiques d'expressions cutanées d'autres espèces mycobactériennes<sup>53</sup>.

**Leishmanioses**<sup>54,55</sup> La leishmaniose viscérale est 100 à 1 000 fois plus fréquente chez le patient atteint par le VIH, par rapport au patient non infecté.

Les parasites envahissent essentiellement la moelle osseuse, la rate et le foie mais on décrit de plus en plus au cours de l'infection par le VIH des lésions cutanées atypiques satellites des formes viscérales, en règle rarement révélatrices (fig. 34.21). Le traitement est assez difficile car les rechutes sont fréquentes avec les thérapeutiques classiques habituellement efficaces chez les patients immunocompétents.

**Toxidermies** L'incidence des toxidermies est particulièrement plus élevée au cours de l'infection par le VIH que dans la population générale<sup>56</sup>. D'un point de vue anatomoclinique, toutes les formes de toxidermies peuvent être représentées<sup>57</sup>. Cependant trois sont particulièrement fréquentes : formes érythémato-cédémateuses (75 % des cas), formes bulleuses (Stevens-Johnson/Lyell), formes viscérales (hypersensibilité). L'exanthème maculopapuleux le plus fréquent, survient entre 10 et 20 jours après la prise médicamenteuse, sans atteinte muqueuse, ni anomalies biologiques. Il est spontanément régressif dans la plupart des cas. Toutes les molécules sont susceptibles de donner ce type d'éruption<sup>58</sup> et particulièrement la famille des inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT) (névirapine et efavirenz dans près de 20 % des cas). Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell sont essentiellement induits par la névirapine avec une incidence de 0,3 % et un délai de survenue de 10 jours<sup>59</sup>. La réaction d'hypersensibilité est particulièrement induite par l'abacavir (INRT), responsable de plusieurs décès avant que l'on identifie cette réaction proche du DRESS. Il s'agit d'une réaction brutale, survenant dans 3 à 7 % des cas dans les 6 premières semaines, le risque s'effaçant complètement au-delà de ce laps de temps<sup>60</sup>. L'éruption dans plus de la moitié des cas est généralement sévère, marquée par un exanthème maculopapuleux qui évolue en quelques jours vers une érythrodermie (fig. 34.22). L'atteinte muqueuse est inconstante. Les signes généraux sont au premier plan : par ordre de fréquence, la fièvre, l'altération de l'état général en particulier l'asthénie, les troubles digestifs, les myalgies et arthralgies, les céphalées, la dyspnée et la toux. Ont aussi été décrits des tableaux d'hépatite, de pneumopathie, de néphropathie, d'atteinte cardiaque...<sup>61</sup>. Une hyperéosinophilie est fréquente. Ce tableau s'aggrave au fil des prises,



le patient finissant, dans nombre de cas, par repérer le médicament responsable, sentant une aggravation de la symptomatologie immédiatement après la prise de celui-ci. Le médicament est alors arrêté et proscrit à vie ; la signature du diagnostic est la rémission rapide des symptômes dans les 24 à 48 heures. Toutefois, d'un point de vue pratique, si l'éruption cutanée est isolée, sans fièvre ni symptôme systémique, l'abacavir peut être poursuivi avec une surveillance très rapprochée du malade. Il est possible que l'haplotype HLA B57 soit un bon marqueur de prédisposition à l'hypermensibilité à l'abacavir<sup>62</sup>.



Coll. Dr C. Aquilina, Toulouse

**Fig. 34.22** Exanthème maculopapuleux diffus du tronc au cours d'une toxidermie liée à la névirapine

Dans tous les cas, il convient de repérer les signes de gravité des toxidermies qui doivent faire arrêter sans discussion le médicament incriminé : pour les signes cutanés, on retiendra l'extension à l'ensemble du tégument (érythrodermie), la douleur cutanée, l'infiltration, l'œdème, voire le décollement cutané qui annonce le Lyell, l'atteinte muqueuse (conjonctivale, buccale, génitale, anale). L'examen clinique à la recherche de signes généraux de gravité est indispensable : fièvre  $> 39^{\circ}\text{C}$ , adénopathies, malaise général, nausées, vomissements, myalgies, arthralgies. Enfin, il existe des signes biologiques de gravité tels que l'hyperéosinophilie, la granulopénie et l'élévation des transaminases hépatiques.

Le diagnostic peut reposer sur l'histologie, non indispensable, et qui tend à mettre en évidence une nécrose épidermique et surtout sur la démarche d'imputabilité (critères extrinsèques et intrinsèques).

Les patch-tests non validés peuvent être une aide à l'imputabilité d'un produit ; les molécules doivent être diluées à 30 % dans l'eau et dans la vaseline et la lecture se fait à 48 et 72 ou 96 heures. La positivité est d'autant plus fréquente que la toxidermie a été cliniquement sévère. Si le test est positif, sa valeur est forte et l'imputabilité est certaine ; s'il est négatif, l'interprétation est impossible<sup>63</sup>.

Le traitement repose bien sûr sur l'arrêt du médicament reconnu responsable. Sur le plan pratique, au cours de l'infection par le VIH où la décision thérapeutique est mûrement réfléchie, l'arrêt du médicament de manière définitive ne se discute que pour toute toxidermie grave, sinon, il faut

savoir attendre, sous surveillance étroite, la rémission spontanée, malgré la poursuite du médicament, ce qui est assez fréquent. Pour certains produits, lorsqu'il n'a pas été possible de maintenir le traitement et en l'absence de forme grave, on peut tenter une induction de tolérance qui donne de bons résultats pour le Bactrim et éventuellement pour la névirapine<sup>64</sup>.

On peut retenir l'intervention de plusieurs facteurs dans le déterminisme d'une toxidermie : le patient (génétique, immunité), l'infection virale (le VIH mais autres virus possibles), le médicament (dose, durée, interactions, métabolites), l'environnement (photosensibilité)<sup>65</sup>.

**Syndrome lipodystrophique des traitements antirétroviraux** Décrites dès 1998, environ un an après l'introduction des inhibiteurs de protéases, les lipodystrophies ont une prévalence variant selon les études de 20 à 80 %, essentiellement du fait d'une absence de définition univoque<sup>66</sup>. D'un point de vue clinique, on décrit deux grands tableaux : la fonte adipeuse ou lipoatrophie, d'une part, et l'accumulation grasseuse ou lipohypertrophie d'autre part.

La lipoatrophie se situe en priorité en périphérie et touche le tissu adipeux sous-cutané, visible au niveau des membres (fig. 34.23), donnant des fesses plates très caractéristiques (surtout chez la femme), un aspect de pseudo-hypertrophie musculaire et de phlebomégalie par fonte du tissu adipeux. L'atteinte du visage est fréquente, donnant un aspect émacié particulier, avec un creusement des joues dû à la disparition des boules de Bichat (fig. 34.24).

La lipohypertrophie comporte deux types d'accumulation grasseuse :

- l'hypertrophie de la graisse sous-cutanée périphérique donne des lipomes, voire de vastes masses adipeuses visibles aux lombes, aux épaules, au cou avec, à ce niveau, la classique bosse de bison ;
- l'hypertrophie grasseuse du tissu périviscéral intra-abdominal, dite centrale, se révèle par un ventre bedonnant, associé parfois à des troubles digestifs, une stéatose hépatique échographique ; ce tableau est proche du syndrome métabolique, pour peu qu'il s'accompagne de dyslipidémie qui est toutefois inconstante. Un syndrome mixte très caractéristique, associant lipoatrophie périphérique et hypertrophie centrale, est fréquent.

Le tissu adipeux sous-cutané abdominal, la graisse profonde périviscérale peuvent être visualisés sur une coupe de scanner ou d'IRM. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) constitue une mesure précise et reproductible du pourcentage de la masse grasse totale, et permet d'étudier deux compartiments pertinents : tronc et jambes dont le rapport est un bon paramètre évaluant la répartition grasseuse corporelle. La prévalence des lipodystrophies augmente avec la durée du traitement. Plusieurs voies pathogéniques se discutent pour les hypertrophies induites par les inhibiteurs de protéase : interférence avec le processus complexe de différenciation des adipocytes, résistance à l'insuline des cellules adipeuses<sup>67</sup>, apoptose induite par le TNF- $\alpha$  et l'IL-6<sup>68</sup>, déséquilibre hormonal (augmentation locale de cortisol, déficit en GH et peut-être également





**Fig. 34.23** Lipoatrophie des membres responsable d'une pseudo-hypertrophie musculaire au cours de traitements antirétroviraux de l'infection VIH

en testostérone et DHEA). La lipoatrophie, induite par les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse, aurait une toxicité mitochondriale en inhibant la réplication de l'ADN mitochondrial, ce qui induit une déplétion en complexes de la chaîne respiratoire, par suite une apoptose et une fonte du tissu adipeux<sup>69</sup>.

La prise en charge repose actuellement sur la pratique d'un exercice physique régulier qui permet une réduction du tissu adipeux viscéral et une amélioration des paramètres métaboliques. Le traitement chirurgical de l'hypertrophie, repose sur la lipoaspiration guidée par ultrasons des masses adipeuses. Pour la lipoatrophie, deux techniques peuvent être proposées : la technique de Coleman, ou lipostructure, est une autogreffe de tissu adipeux prélevé par lipoaspira-

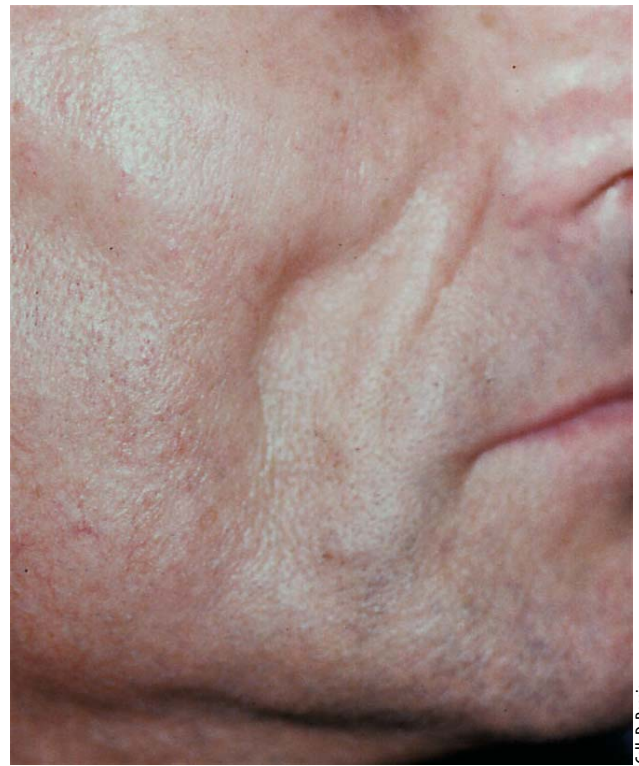


**Fig. 34.24** Lipoatrophie faciale au cours de traitements antirétroviraux de l'infection VIH

tion douce au niveau sous-cutané abdominal, sous anesthésie générale<sup>70</sup> ; l'injection d'un polymère de synthèse biodégradable, l'acide polylactique (New Fill), dans le derme du visage permettant un comblement des sillons et des creux en induisant une réaction de fibrose locale<sup>71</sup>. Les patients doivent être informés par un médecin averti du risque de modification du schéma corporel sous traitement, afin d'anticiper les problèmes d'adhésion thérapeutique et de proposer des mesures préventives.



## Infections sexuellement transmissibles<sup>72</sup>

La recherche de maladies sexuellement transmissibles doit être systématique chez tous les patients séropositifs en pratiquant des prélèvements au niveau et en dehors des localisations urétrales classiques. La mise en évidence d'une IST marque d'une part une conduite à risque avec les possibilités d'une réinfection par le VIH à partir d'un partenaire infecté ou d'une contamination de partenaire sain. Par ailleurs la co-infection peut entraîner une aggravation des deux infections. Enfin l'existence d'une infection génitale chronique favorise l'excrétion et la charge virale au niveau des sécrétions et donc le risque de contamination.

### Herpès génital

Les infections à herpèsvirus sont plus sévères, plus prolongées et moins sensibles au traitement chez les patients séropositifs. L'existence de lésions ulcérées d'origine herpétique chroniques au-delà de 1 mois est une affection définissant

le SIDA pour le CDC. La fréquence et la sévérité des récurrences augmentent chez le patient séropositif d'autant plus que le chiffre des CD4 est bas.

### Syphilis

La présentation clinique de la syphilis précoce n'est pas différente chez le patient séropositif. La cinétique des anticorps spécifiques est également similaire. Toutefois, les manifestations cliniques caractéristiques de la syphilis secondaire semblent apparaître de façon plus précoce et être ainsi contemporaines du chancre. L'infection à VIH modifie sensiblement, en revanche, l'histoire naturelle de la syphilis tardive : la neurosyphilis est plus fréquente plus sévère et apparaît plus précocement. L'infection syphilitique entraîne elle-même une augmentation de la charge virale du VIH et une diminution du nombre de lymphocytes CD<sup>73</sup>. Les schémas thérapeutiques classiques ne sont pas modifiés du fait de la co-infection mais :

- la surveillance clinique et sérologique est renforcée et prolongée à 3, 9, et 24 mois ;
- l'extencilline retard et la pénicilline intraveineuse sont les seuls antibiotiques utilisables ;
- la pratique d'une ponction lombaire systématique est discutée : certains la réservent aux formes tardives ou avec signes neurologiques.

### Gonococcie, chancre mou, donovanose lymphogranulome vénérien

La gonococcie provoque une aggravation de l'infection à VIH. Les lipoprotéines bactériennes stimulent l'infestation des cellules dendritiques par le VIH<sup>74</sup>.

Le chancre mou (à *Hemophilus ducreyi*) et la donovanose (à *Callymatobacterium granulomatis*) ont une présentation clinique comparable chez les patients séropositifs et séro-négatifs. Une évolution clinique prolongée et une certaine résistance aux traitements justifient toutefois une modification des recommandations thérapeutiques chez les séropositifs :

- chancre mou : pendant 8 jours érythromycine 500 mg × 3/j ;
- donovanose : pendant 3 semaines doxycycline 100 mg × 2/j (ou sulfaméthoxazole-triméthoprimine × 2/j) en association avec gentamicine 1 mg/kg IV toutes les 8 heures.

Le lymphogranulome vénérien, infection à *Chlamydia trachomatis* L1 2 et 3, à expression anorectale apparaît sous

une forme épidémique sporadique chez les homosexuels mâles. Il survient en général chez des patients VIH positifs présentant une rectite et une polynucléose neutrophile au frottis anorectal (> 10 globules blancs [GB]/champ). Le traitement recommandé est la doxycycline 100 mg × 2/j pendant 21 jours ou l'érythromycine 500 mg × 4/j pendant 21 jours<sup>75</sup>.

### Infections à HPV

L'infection à VIH et l'immunosuppression qui en résulte sont déterminantes dans la persistance de l'infection à HPV et dans l'apparition de néoplasies en relation avec cette infection. Il en résulte :

- une excrétion virale asymptomatique d'HPV ;
- des lésions bénignes mais particulièrement profuses ou récidivantes ; des lésions malignes à rechercher en particulier au niveau des muqueuses génitales et buccales et de la région unguéale.

La présence d'HPV est mise en évidence dans les urines de près de 40 % des patients hommes séropositifs immunodéprimés (moins de 10 % des séronégatifs) avec prédominance des génotypes oncogènes HPV 52, 18, 35 et 70 et des génotypes multiples. La charge virale en HPV est également beaucoup plus élevée chez le séropositif<sup>76</sup>.

Les verrues sont particulièrement récidivantes et nécessitent des traitements répétés toutes les 3 semaines. Le traitement n'est efficace qu'une fois sur deux et inopérant lorsque le taux de lymphocytes CD4 est très bas. Les traitements antirétroviraux efficaces n'influent pas l'évolution des verrues.

Les condylomes montrent la même résistance au traitement. Le développement de condylomes géants (Buschke-Loewenstein) n'est pas significativement associé à l'immuno-dépression liée au VIH. Dans une observation, il apparaît comme une manifestation du syndrome de reconstitution immunitaire<sup>77</sup>.

Le tableau clinique des condylomes buccaux rappelle l'hyperplasie orale focale de Heck, mais la mise en évidence de l'HPV32 caractéristique est inconstante. D'une façon générale le traitement des lésions bénignes à HPV est peu satisfaisant et mal codifié. Outre les moyens thérapeutiques destructeurs classiques, l'utilisation de l'imiquimod topique est conseillée soit pour traiter des lésions, soit pour prévenir les récurrences. Cette modalité n'a pas fait l'objet d'évaluation et reste hors AMM.



1 Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006 ; **42**:418-427.

2 Chaix ML, Descamps D, Harzic M *et al.* Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS* 2003 ; **17**:2635-2643.

3 Lacabartz-Porret C, Urrutia A, Doisne JM *et al.* Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV) specific T cell responses in primary HIV infection. *J Infect Dis* 2003 ; **187**:748-757.

4 Wilkins K, Turner R, Dolev JC *et al.* Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; **54**:189-206.

5 Beylot-Barry M, Vergier B, Masquelier B *et al.* The spectrum of cutaneous lymphomas in HIV infection : a study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 1999 ; **23**:1208-1216.

6 Hausermann P, Khanna N, Buess M *et al.* Cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIV-positive male : an unrecognized cutaneous manifestation. *Dermatology* 2004 ; **208**:287-290.

7 Pulik M, Lionnet F, Genet P *et al.* Acute myelocytic leukemia in immunodeficiency virus

- infection. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; **149**: 475-478.
- 8 Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B *et al*. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**:603-608.
  - 9 Matichard E, Descamps V, Grossin M *et al*. Merkel cell carcinoma in a black human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002; **146**:671-673.
  - 10 O' Moore EJ, Nandawani R, Uthayakumar S *et al*. HIV-associated granuloma annulare (HAGA) : a report of six cases. *Br J Dermatol* 2000; **142**:1054-1056.
  - 11 Toro JR, Chu P, Yen TS, LeBoit PE. Granuloma annulare and human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1999; **135**:1341-1346.
  - 12 Penas PF, Jones-Caballero M, García-Díez A. Association between zalcitabine therapy for human immunodeficiency virus and granuloma annulare? *Arch Dermatol* 2001; **137**:964.
  - 13 Ball RA, Kinchelov T, ISR Substudy Group. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**:826-831.
  - 14 Resneck JS, Van Beek M, Furmanski L *et al*. Etiology of pruritic papular eruption with HIV infection in Uganda. *JAMA* 2004; **292**:2614-2621.
  - 15 Magro CM, Crowson AN. Necrotizing eosinophilic folliculitis as a manifestation of the atopic diathesis. *Int J Dermatol* 2000; **39**:672-677.
  - 16 Rajendran PM, Dolev JC, Heaphy MR Jr, Maurer T. Eosinophilic folliculitis : before and after the introduction of antiretroviral therapy. *Arch Dermatol* 2005; **141**:1227-1231.
  - 17 Viraben R, Dupre A. Lichenoid granulomatous papular dermatosis associated with human immunodeficiency virus infection : an immunohistochemical study. *J Am Acad Dermatol* 1988; **18**:1140-1141.
  - 18 Campisi G, Di Fede O, Crax A *et al*. Oral lichen planus, hepatitis C virus, and HIV : no association in a cohort study from an area of high hepatitis C virus endemicity. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**:364-370.
  - 19 Simonitsch I, Geusau A, Chott A, Jurecka W. Cutaneous dendritic cells are main targets in acute HIV-1-infection. *Mod Pathol* 2000; **13**: 1232-1237.
  - 20 Rongioletti F, Ghigliotti G, De Marchi R, Rebora A. Cutaneous mucinosis and HIV infection. *Br J Dermatol* 1998; **139**:1077-1080.
  - 21 Mendez M, Rossetti MV, Del C Batlle AM, Parera VE. The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinean population. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**:417-424.
  - 22 Calza L, Manfredi R, Colangeli V *et al*. Systemic and discoid lupus erythematosus in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2003; **14**: 356-359.
  - 23 Empson M, Bishop GA, Nightingale B, Garcia R. Atopy, anergic status, and cytokine expression in HIV-infected subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**:833-842.
  - 24 Viraben R, Aquilina C, Cambon L, Bazex J. Allergic contact dermatitis in HIV-positive patients. *Contact Dermatitis* 1994; **31**:326-327.
  - 25 Trope BM, Lenzi ME. AIDS and HIV infections : uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005; **23**:572-580.
  - 26 Miralles ES, Nunez M, De Las Heras ME *et al*. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 1995; **133**:990-993.
  - 27 Rigopoulos D, Paparizos V, Katsambas A. Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol* 2004; **22**:487-498.
  - 28 Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin-responsive Demodex infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology* 2002; **205**:394-397.
  - 29 Gaitan-Cepeda LA, Martinez-Gonzalez M, Ceballos-Salobrena A. Oral candidosis as a clinical marker of immune failure in patients with HIV/AIDS on HAART. *AIDS Patient Care STDS* 2005; **19**:70-77.
  - 30 Pappas PG, Rex JH, Sobel JD *et al*. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; **38**:161-189.
  - 31 Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321**: 794-799.
  - 32 Cohen PR, Bank DE, Silvers DN, Grossman ME. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 422-428.
  - 33 Torssander J, Karlsson A, Morfeldt-Manson L *et al*. Dermatophytosis and HIV infection. A study in homosexual men. *Acta Derm Venereol* 1988; **68**:53-56.
  - 34 Maniar JK, Chitale AR, Miskeen A *et al*. *Penicillium marneffei* infection : an AIDS-defining illness. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; **71**:202-204.
  - 35 Walling DM, Etienne W, Ray AJ *et al*. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis* 2004; **190**:387-395.
  - 36 Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia : response, persistence, and resistance to treatment with valaciclovir. *J Infect Dis* 2003; **188**:883-890.
  - 37 Manchanda Y, Sethuraman G, Paderwani PP *et al*. Molluscum contagiosum presenting as penile horn in an HIV positive patient. *Sex Transm Infect* 2005; **81**:183-184.
  - 38 Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons : a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; **185**:45-52.
  - 39 Popara M, Pendle S, Sacks L *et al*. *Varicella pneumonia* in patients with HIV/AIDS. *Int J Infect Dis* 2002; **6**:6-8.
  - 40 Breton G, Fillet AM, Katlama C *et al*. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients : results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 1998; **27**:1525-1527.
  - 41 International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**:1823-1830.
  - 42 Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000; **342**:1027-1038.
  - 43 Plancoulaine S, Abel L, van Beveren M *et al*. Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet* 2000; **356**:1062-1065.
  - 44 Wilkinson J, Cope A, Gill J *et al*. Identification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)-specific cytotoxic T-lymphocyte epitopes and evaluation of reconstitution of KSHV-specific responses in human immunodeficiency virus type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2002; **76**:2634-2640.
  - 45 Morganroth GS. Topical 0,1 % alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 2002; **138**:542-543.
  - 46 Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T *et al*. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002; **25**:57-59.
  - 47 Gill PS, Tulpule A, Espina BM *et al*. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**:1876-1883.
  - 48 Little RF, Merced-Galindez F, Staskus K *et al*. A pilot study of cidofovir in patients with kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2003; **187**:149-153.
  - 49 Horsburgh CR Jr. Epidemiology of mycobacterial diseases in AIDS. *Res Microbiol* 1992;



- 143:372-377.
- 50 Bachelez H, Ducloy G, Pinquier L *et al.* Disseminated varioliform pustular eruption due to *Mycobacterium avium* intracellulaire in an HIV-infected patient. *Br J Dermatol* 1996 ; **134**:801-803.
- 51 Piketty C, Danic DL, Weiss L *et al.* Sporotrichosislike infection caused by *Mycobacterium avium* in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1993 ; **129**:1343-1344.
- 52 Volpe F, Schwimmer A, Barr C. Oral manifestation of disseminated *Mycobacterium avium* intracellulaire in a patient with AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985 ; **60**:567-570.
- 53 Tappe D, Langmann P, Zilly M *et al.* Osteomyelitis and skin ulcers caused by *Mycobacterium szulgai* in an AIDS patient. *Scand J Infect Dis* 2004 ; **36**:883-885.
- 54 Catorze G, Alberto J, Afonso A *et al.* Leishmania infantum/HIV co-infection : cutaneous lesions following treatment of visceral leishmaniasis. *Ann Dermatol Venereol* 2006 ; **133**:39-42.
- 55 Puig L, Pradinaud R. Leishmania and HIV co-infection : dermatological manifestations. *Ann Trop Med Parasitol* 2003 ; **97 Suppl 1**:107-114.
- 56 Gonzalez-Martin G, Yanez CG, Gonzalez-Contreras L, Labarca J. Adverse drug reactions (ADRs) in patients with HIV infection. A prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 ; **37**:34-40.
- 57 Aquilina C, Viraben R, Roueire A. Acute generalized exanthematous pustulosis : a cutaneous adverse effect due to prophylactic antiviral therapy with protease inhibitor. *Arch Intern Med* 1998 ; **158**:2160-2161.
- 58 Kong HH, Myers C. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dermatol Ther* 2005 ; **18**:58-66.
- 59 Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN *et al.* EuroSCAR Study Group. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001 ; **15**:1843-1848.
- 60 Chirouze C, Hustache-Mathieu L, Rougeot C *et al.* Risk factors for Abacavir-induced hypersensitivity syndrome in the « real world ». *Pathol Biol (Paris)* 2004 ; **52**:529-533.
- 61 Aquilina C, Mularczyk M, Lucas F, Viraben R. Unusual clinical presentation of hypersensitivity reaction to abacavir. *AIDS* 2003 ; **17**:2403-2404.
- 62 Phillips EJ, Wong GA, Kaul R *et al.* Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005 ; **19**:979-981.
- 63 Milpied-Homs B *et al.* Skin testing to investigate cutaneous adverse reactions of antiretroviral drugs. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Athens, 28-31 october 2001 (abstract P137).
- 64 Nucera E, Schiavino D, Buonomo A *et al.* Tolerance induction to cotrimoxazole. *Allergy* 2000 ; **55**:681-682.
- 65 Eliasiewicz M, Flahault A, Roujeau JC *et al.* Epitox Study Group. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; **47**:40-46.
- 66 Jain RG, Furfine ES, Pedneault L *et al.* Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2001 ; **51**:151-177.
- 67 Bastard JP, Caron M, Vidal H *et al.* Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002 ; **359**:1026-1031.
- 68 Jones SP, Jannet O, Back DJ, Pirmohamed M. Altered adipokine response in murine 3T3-F442A adipocytes treated with protease inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2005 ; **10**:207-213.
- 69 Cherry CL, Gahan ME, McArthur JC *et al.* Exposure to dideoxynucleosides is reflected in lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; **30**:271-277.
- 70 Levan P, Nguyen TH, Lallemand F *et al.* Correction of facial lipotrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS* 2002 ; **16**:1985-1987.
- 71 Burgess CM, Quiroga RM. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipotrophy. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; **52**:233-239.
- 72 Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Tyring SK. Selected sexually transmitted diseases and their relationship to HIV. *Clin Dermatol* 2004 ; **22**:499-508.
- 73 Buchacz K, Patel P, Taylor M *et al.* Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004 ; **18**:2075-2079.
- 74 Zhang J, Li G, Bafica A *et al.* *Neisseria gonorrhoeae* enhances infection of dendritic cells by HIV type 1. *J Immunol* 2005 ; **174**:7995-8002.
- 75 Van der Bij AK, Spaargaren J, Morre SA *et al.* Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men : a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006 ; **42**:186-194.
- 76 Smits PH, Bakker R, Jong E *et al.* High prevalence of human papillomavirus infections in urine samples from human immunodeficiency virus-infected men. *J Clin Microbiol* 2005 ; **43**:5936-5939.
- 77 Moussa R, Stephenson I, Fisk P *et al.* Buschke-Loewenstein lesion : another possible manifestation of immune restoration inflammatory syndrome ? *AIDS* 2004 ; **18**:1221-1223.



# 35

## Exanthèmes et énanthèmes infectieux stéréotypés

Didier Bessis

Rougeole 35-1

Rubéole 35-2

Exanthème subit 35-3

Mégalérythème épidémique 35-3

Syndrome papulo-purpurique en « gants et chaussettes » 35-4

Pityriasis rosé de Gibert 35-5

Exanthème unilatéral latérothoracique 35-5

Syndrome de Gianotti-Crosti 35-6

Pseudoangiomatose éruptive 35-8

Syndrome pieds-mains-bouche 35-9

Papillite linguale éruptive 35-10

Herpangine 35-10

Références 35-10

L'exanthème et l'énanthème sont définis comme des éruptions respectivement cutanée et muqueuse d'apparition brutale et transitoire, révélateurs d'une affection sous-jacente. Ils s'observent au cours de nombreuses maladies infectieuses principalement d'origine virale mais également bactérienne (éruptions toxiques) et plus rarement parasitaire ou mycosique.

Dans un certain nombre de cas, l'exanthème et/ou l'énanthème ont une présentation clinique stéréotypée, permettant d'évoquer l'agent étiologique responsable, généralement viral, et de définir l'évolutivité des symptômes (durée des différentes phases d'incubation et d'état) et le risque éventuel de complications extracutanées. Considérés à tort comme l'apanage des enfants, la plupart de ces exanthèmes infectieux stéréotypés s'observe également, avec une fréquence moindre, chez l'adulte et sont parfois sous-diagnostiqués. En dehors d'un terrain particulier ou de la notion de contagion avec une femme enceinte, le traitement repose sur de simples mesures symptomatiques comme l'hydratation et la surveillance de la fièvre, en particulier chez l'enfant. Les examens complémentaires sont limités et strictement orientés en fonction de l'étiologie suspectée. Ce chapitre aborde les principaux exanthèmes et énanthèmes stéréotypés d'origine infectieuse observés chez l'enfant et l'adulte, à l'exception des érythèmes toxiques et des maladies infectieuses traités par ailleurs dans cet ouvrage.



### Rougeole

La rougeole est une infection aiguë liée à un virus ARN simple brin appartenant au genre *Morbilivirus* de la famille

des *Paramyxoviridae*. Son incidence en France a considérablement diminué depuis la généralisation de la vaccination par vaccin vivant atténué, permettant une couverture stable (80 à 85 %) depuis plus de dix ans. Il convient de ne pas méconnaître des formes infracliniques atténuées de rougeole, facilement confondues avec une rubéole ou une roséole infantile, notamment chez les enfants vaccinés ou ayant reçu des immunoglobulines à visée prophylactique après un contact rougeoleux ou chez le nourrisson avec une persistance partielle des anticorps maternels. De même, une rougeole typique peut se développer chez un enfant ou adulte correctement vacciné en raison d'une efficacité vaccinale insuffisante (échecs secondaires estimés à 5 %) <sup>1</sup>. La rougeole survient avec prédilection en hiver ou au printemps, avec un pic d'incidence en mars et avril. L'homme est le seul réservoir et la transmission se fait essentiellement par voie aérienne (gouttelettes de Pflügge), soit directement à partir d'un malade, soit parfois indirectement en raison de sa persistance dans l'air ou sur une surface contaminée par des sécrétions naso-pharyngées. Cette transmission s'effectue essentiellement en milieu intrafamilial ou au sein de collectivités (crèches, écoles). La phase d'incubation est de 10 à 12 jours. La phase d'invasion de 2 à 4 jours se caractérise par une fièvre élevée (40-40,3 °C), un malaise avec céphalées, des polyadénopathies et un catarrhe diffus des muqueuses oculaire, nasale et trachéo-bronchique (toux, coryza et conjonctivite). L'énanthème apparaît 24 à 48 heures après le début du catarrhe, débute sur le palais mou et s'étend à l'ensemble du pharynx durant 6 à 7 jours. Les taches de Köplik se caractérisent par des macules rouges centrées par un point blanc, arrondi, légèrement saillantes et situées de façon unilatérale ou bilatérale



Coll. Dr C. Labrière, Bordeaux

**Fig. 35.1** Taches de Koplik au cours d'une rougeole : macules rouges centrées par un point blanc, légèrement saillantes, et situées à la face interne de la joue

à la face interne des joues en regard des prémolaires (fig. 35.1). Elles surviennent 2 à 3 jours avant l'éruption et régressent au bout de 3 jours. Ces lésions sont inconstantes (un quart des cas) et non pathognomoniques, pouvant s'observer au cours d'une infection à échovirus ou à parvovirus B19. L'exanthème survient en moyenne 3 à 4 jours après le début du catarrhe, et se caractérise par des macules et des papules non prurigineuses, confluentes avec des intervalles de peau saine. Il débute derrière les oreilles et à la lisière antérieure du cuir chevelu, puis s'étend progressivement sur 3 jours sur le visage (fig. 35.2), le cou, le tronc puis les membres supérieurs et inférieurs (fig. 35.3), y compris les mains et les pieds<sup>2</sup>. La fièvre s'amende avec la généralisation de l'éruption tandis que cette dernière s'estompe progressivement en quelques jours, prenant un caractère purpurique avec une desquamation inconstante. La phase de contagiosité s'étend depuis les prodromes jusqu'à 4 jours après le début de l'éruption. Le diagnostic de certitude repose sur la sérologie (présence d'IgM spécifiques) et l'isolement viral à partir des prélèvements sanguins, urinaires, respiratoires et salivaires (culture, PCR, détection des IgM salivaires). La rougeole est habituellement bénigne en Europe, mais il persiste un risque de complications bénignes (diarrhée, otite purulente) ou sévères, voire létales, en raison d'atteintes pulmonaires (pneumonie interstitielle) et neurologiques (encéphalite aiguë précoce ou retardée, pan-encéphalite



Coll. Dr C. Labrière, Bordeaux

**Fig. 35.2** Érythème maculeux, confluent avec intervalles de peau saine du visage associé à un catarrhe nasal au cours d'une rougeole

subaiguë sclérosante). Les complications oculaires sont essentiellement observées dans les pays en voie de développement en raison de carences nutritionnelles associées.



### Rubéole

L'agent étiologique est un virus ARN simple brin appartenant au genre *Rubivirus*, de la famille des *Togaviridae*. Depuis la généralisation de la vaccination, la rubéole est devenue beaucoup moins fréquente et le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse restait inférieur à 20 cas par an en France en 2005 ([www.invs.sante.fr/surveillance/renarub/donnees.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/renarub/donnees.htm)). La contagiosité est aérienne directe par les sécrétions respiratoires ou par voie transplacentaire. La période d'incubation varie de 12 à 23 jours. Les prodromes sont constitués d'une fièvre modérée, de céphalées, d'une conjonctivite, de douleurs pharyngées, d'une rhinite, de toux et d'adénopathies rétroauriculaires, occipitales et cervicales postérieures. L'exanthème est inconstant (50 % des cas environ) et peu caractéristique. De façon typique, il est maculo-papuleux rose pâle, non prurigineux, débute au visage, puis conflue en 24 heures de façon centrifuge sur le





**Fig. 35.3** Érythème confluent et diffus, purpurique au cours d'une rougeole

tronc en respectant les extrémités (fig. 35.4). Il s'estompe en 48 heures pour régresser complètement en 2 à 3 jours. Les pétéchies du palais mou (taches de Forchheimer) sont inconstantes. La fièvre disparaît au deuxième ou troisième jour de l'éruption tandis que les adénopathies peuvent persister plusieurs semaines. Le diagnostic de certitude repose sur la sérologie (présence d'IgM spécifiques). L'échec de la vaccination est estimé à moins de 5 %.



### Exanthème subit

L'exanthème subit ou roséole infantile (sixième maladie) touche l'enfant entre 6 mois et 2 ans. La période d'incubation est estimée entre 5 à 15 jours. Le début des symptômes est marqué par une fièvre de début brutal et élevée (39 à 40 °C), mais bien supportée. Elle s'accompagne de symptômes minimes des voies aériennes supérieures et d'adénopathies. Elle est suivie d'une défervescence brutale au quatrième ou cinquième jour qui coïncide avec l'apparition d'une éruption discrète et fugace. L'exanthème est constitué de macules, voire de maculo-papules rose pâle de petite taille (2-3 mm), s'effaçant à la vitropression et cernées d'un halo blanc. L'éruption prédomine au tronc, mais peut s'étendre au cou ou aux extrémités (fig. 35.5). Un œdème palpébral ou périorbitaire (signe de Berliner) est fréquent. Une leuconéutropénie est fréquente. Le virus du groupe herpès, HHV-6, est le principal agent étiologique responsable, mais l'HHV-7 et de nombreux entérovirus du



**Fig. 35.4** Exanthème maculopapuleux au cours d'une rubéole

groupe Echovirus ou Coxsackies virus<sup>3</sup> ont été identifiés comme agents étiologiques possibles. Ils peuvent rendre compte d'épisodes successifs d'exanthème subit chez un nourrisson. Des manifestations neurologiques à type de convulsions peuvent être associées (8 %). L'ulcération de la luvette et de l'arc palatoglosse est un signe muqueux précédant l'éruption cutanée, pathognomonique de l'exanthème subit à HHV-6<sup>4</sup>. Des formes atypiques vésiculeuses d'exanthème subit sont décrites<sup>5</sup>.



### Mégalérythème épidémique

Le mégalérythème (cinquième maladie) touche l'enfant entre 5 et 10 ans par petites épidémies familiales ou scolaires, hivernales ou printanières. L'agent étiologique est le parvovirus B19, virus ADN simple brin, et la transmission est directe par voie aérienne. L'incubation est de 6 à 14 jours. Des prodromes à type de fièvre, céphalées, pharyngite, malaise, myalgies, nausées, diarrhée, douleurs articulaires peuvent occasionnellement être observées. La période de contagiosité précède de 7 jours le début de l'éruption jusqu'au début de l'exanthème, mais peut se prolonger sur plusieurs semaines au cours d'érythroblastopénies (antécédent d'hémoglobinopathie). L'exanthème évolue en trois phases : 1° érythème bilatéral et symétrique des joues leur conférant un aspect souffleté, épargnant



**Fig. 35.5** Exanthème maculopapuleux prédominant à la partie sur le tronc au cours de l'exanthème subit



Coll. D. Bessis

**Fig. 35.6** Érythème bilatéral et symétrique des joues (aspect souffleté) épargnant la zone péri-orale au cours de la première phase de l'exanthème du mégalérythème épidémique

la zone péri-orale et la racine du nez (fig. 35.6) associé à un énanthème maculo-papuleux du palais et du pharynx et de petites adénopathies occipitales, d'une durée de 4 à 5 jours ; 2° survenue 24 à 48 heures plus tard d'un érythème maculeux parfois prurigineux des bras, des fesses, des cuisses et des jambes épargnant les extrémités palmaires et plantaires, d'aspect figuré annulaire en « guirlande » ou en « carte de géographie » (fig. 35.7) d'une durée de 1 à 3 semaines ; 3° variabilité de l'éruption avec accentuation possible au soleil, à la chaleur, aux exercices ou aux émotions<sup>2,6</sup>. Une rechute est possible les mois suivants après un effort ou une exposition au soleil. Des exanthèmes atypiques morbiliforme, confluent, papuleux, vésiculeux ou purpurique sont décrits<sup>7</sup>. Des douleurs articulaires (10 %) des grosses articulations peuvent être présentes. Le diagnostic repose sur la sérologie virale spécifique (présence d'IgM) ou la détection du virus par PCR.



### Syndrome papulo-purpurique en « gants et chaussettes »

Le syndrome papulo-purpurique en « gants et chaussettes » (SPPGC) a été initialement décrit chez l'adulte jeune préférentiellement entre 20 et 40 ans<sup>8</sup>, sans prédilection de sexe avec une prédominance saisonnière au printemps et en été. Il a depuis été largement observé chez l'enfant<sup>9</sup>. Il se caractérise par un exanthème purpurique des extrémités, parfois associé à une atteinte muqueuse<sup>10</sup>. L'incubation est d'une dizaine de 10 jours. Les prodromes sont modérés : fièvre, asthénie et exanthème initialement constitué de macules érythémateuses de la taille d'une tête d'épingle sur les mains et les pieds. Ces lésions s'accompagnent inconstamment de douleur et d'un prurit parfois sévère et confluent rapidement pour réaliser un érythème intense et un œdème couvrant entièrement les mains et les pieds, en « gants et chaussettes ». Les bords de cet érythème



Coll. D. Bessis

**Fig. 35.7** Érythème maculeux du bras et du tronc, d'aspect figuré, au cours de la phase tardive de l'exanthème du mégalérythème épidémique

aux poignets et aux chevilles sont émiettés, laissant distinguer les lésions élémentaires millimétriques érythémato-papuleuses et purpuriques (fig. 35.8). Dans près d'un cas sur deux est associé un exanthème purpurique similaire et à des degrés variables, situé à distance sur les coudes, les genoux, le tronc, les fesses, la partie haute des fesses, la région anogénitale et le visage (joues, rarement la région péri-orale et le menton). Des placards pseudocellulitiques des fesses, des organes génitaux externes et du visage sont rarement notés<sup>11</sup>. Des signes généraux à type de fièvre, céphalées, asthénie, anorexie, arthralgies, myalgies et adénopathies sont habituellement associés. Une atteinte muqueuse orale est associée dans plus d'un cas sur deux<sup>12</sup> : pétéchies multiples du palais dur et mou ; érythème, vésicules, pustules, érosions du palais et de la muqueuse buccale (fig. 35.9) ; érythème, œdème et ulcérations aphthoïdes des lèvres, chéilite angulaire, érythème et douleurs pharyngées, taches de Köplik<sup>13</sup>. L'atteinte de la muqueuse génitale (œdème douloureux, érythème et ulcérations du gland et de la muqueuse vaginale) et de la conjonctive (conjonctivite) sont également signalées. L'histologie cutanée est non spécifique et met en évidence à des degrés variables un infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme papillaire, une extravasation d'érythrocytes, un œdème dermique, une acanthose modérée, une nécrose et une vacuolisation des





Coll. Dr C. Labrèze, Bordeaux

**Fig. 35.8** Érythème papuleux, purpurique et œdémateux des mains, des pieds (aspect en « gants et chaussettes »), de l'abdomen et des cuisses (aspects en « caleçon »)

kératinocytes basaux avec une réaction lichénoïde, plus rarement une vasculite leucocytoclasique. Les anomalies biologiques se résument à une anémie modérée, une leucopénie et une thrombopénie et une élévation transitoire des enzymes hépatiques. L'évolution est spontanément favorable en 2 semaines en moyenne chez l'adulte (4 à 8 semaines chez l'enfant) sans récurrence. Le SPPGC a été rapporté dans deux tiers des cas associé à une primo-infection par le parvovirus B19. À la différence du mégalérythème épidémique, le risque de contagiosité persiste lors du développement de l'exanthème. D'autres agents infectieux responsables du SPPGC ont été mis en évidence : virus de l'hépatite virale B, virus herpétique de type 6 et 7, cytomégalovirus, virus Epstein-Barr, virus coxsackie B6, rubéole, rougeole, infection bactérienne à *Arcanobactérium haemolyticum*<sup>3</sup> et au cours d'une toxidermie au triméthoprim/sulfaméthoxazole.



### Pityriasis rosé de Gibert

Le pityriasis rosé est une dermatose aiguë banale cosmopolite qui touche les sujets surtout entre 5 et 40 ans, sans préférence de sexe. L'éruption est parfois précédée de prodromes comme une fièvre, un malaise, des céphalées, des arthralgies, des signes digestifs ou ORL. L'exanthème



Coll. Dr C. Labrèze, Bordeaux

**Fig. 35.9** Érosion linguale au cours du syndrome papulopurpurique en « gants et chaussettes »

généralisé, volontiers eczématiforme, présente des caractéristiques évocatrices :

- précession durant une semaine par un médaillon unique (40-60 %) érythémateux et squameux (fig. 35.10), siégeant le plus souvent sur la face antérieure du thorax ou les membres supérieurs ;
- atteinte symétrique du tronc, du cou et de la racine des membres, en plusieurs poussées, peu prurigineuses et disposition suivant les lignes de tension cutanée (disposition en « sapin de Noël » sur le dos) (fig. 35.11) ;
- lésion élémentaire caractéristique, maculeuse ou discrètement papuleuse, ovale ou arrondie, de teinte rose saumon à rouge, cernée d'une fine collerette desquamative sur son versant interne ;
- absence quasi constante de fièvre ou d'altération de l'état général ;
- évolution en trois phases : extension, stabilité puis régression, chacune d'environ 2 semaines.

Le rôle étiologique des virus herpétiques de type 7 ou 6 reste discuté suivant les méthodes de détection utilisées : sérologie (IgM ou IgG), détection de l'ADN viral par PCR au niveau plasmatique ou lymphocytaire<sup>14,15</sup>.



### Exanthème unilatéral latérothoracique

L'exanthème unilatéral latérothoracique ou syndrome APEC (« *Asymmetrical Periflexural Exantheme of Childhood* ») touche l'enfant entre 2 et 3 ans, le plus souvent par épidémies hivernales ou printanières<sup>16</sup>. Un cas chez un adulte a été rapporté<sup>17</sup>. L'exanthème est asymétrique et débute par des petites papules (1 mm) érythémateuses, parfois discrètement urticariennes ou vésiculeuses, coalescentes et groupées en placards mal limités d'aspect eczématiforme sur la paroi thoracique ou la racine du membre supérieur à proximité d'un creux axillaire, prenant un aspect caractéristique en « feuillet de livre » (fig. 35.12). La présence de macules annulaires ou réticulées, d'excoriations, de vésicules ou d'un purpura est rarement rapportée<sup>3</sup>. Un prurit modéré est





Coll. D. Bessis

**Fig. 35.10** Macule érythémateuse arrondie cernée d'une collerette desquamative : médaille initiale du pityriasis rosé de Gibert

associé dans plus d'un cas sur deux, mais le plus souvent sans lésion de grattage. L'évolution de l'éruption s'étend en moyenne sur 4 à 5 semaines avec une extension centrifuge des lésions sur le membre supérieur homo-latéral et la paroi thoracique jusqu'à la cuisse, puis une généralisation sur le tronc et les membres mais avec persistance d'une prédominance de l'éruption sur le côté initialement atteint. Une atteinte initiale du pli inguinal, poplité et antecubital est parfois observée. Le visage (fig. 35.13), les organes génitaux externes, les extrémités (faces dorsale et palmoplantaire) peuvent être touchés<sup>16,18</sup>. En revanche, le scalp et la muqueuse buccale sont épargnés. Dans plus d'un cas sur deux, une fièvre modérée et des signes d'infection des voies aériennes supérieures précèdent ou accompagnent l'éruption. Des adénopathies régionales sont cliniquement décelables (jusqu'à 70 % des cas) mais sans hépatosplénomégalie. La régression de l'éruption se fait sans séquelle, parfois accompagnée d'une discrète desquamation furfuracée. Aucune anomalie biologique associée n'est rapportée en dehors d'une lymphocytose modérée. L'histologie cutanée met en évidence un aspect de dermite d'interface composée d'un infiltrat lymphocytaire dermique périsudoral (constitué majoritairement de lymphocytes CD8<sup>+</sup>) et, à un moindre degré, périvasculaire ou péripilair. Le rôle d'une infection virale, actuellement non identifiée, est probable<sup>16</sup>.



### Syndrome de Gianotti-Crosti

Le syndrome de Gianotti-Crosti (SGC) ou acrodermatite papuleuse infantile présente une distribution mondiale, sans prédilection de race ou de sexe. L'âge de survenue varie entre 3 mois et 15 ans avec un pic de prédilection entre 1 et 6 ans, et une moyenne d'âge de 2 ans. Des observations de SGC adultes exclusivement féminins, entre 17 et 45 ans (âge moyen 30 ans) ne sont pas exceptionnelles



Coll. D. Bessis

**Fig. 35.11** Exanthème maculeux suivant les lignes de tension cutanée (en « sapin de Noël ») du dos au cours du pityriasis rosé de Gibert



Coll. D. Bessis

**Fig. 35.12** Placards érythémateux eczématiformes des parois thoraciques au cours de l'exanthème unilatéral latérorhombique

et suggèrent le rôle de facteurs hormonaux<sup>19</sup>. Un antécédent d'atopie, personnel ou familial semble constituer un facteur favorisant.

L'exanthème débute brutalement et est parfois précédé de prodromes à type de pharyngite, d'infection des voies aériennes supérieures ou de diarrhée. Dans sa forme typique, il est constitué de papules ou de papulo-vésicules en



**Fig. 35.13** Érythème confluent et eczématiforme unilatéral d'une hémiface et de la face latérale du cou au cours de l'exanthème unilatéral latérothoracique

nombre variable (quelques dizaines à quelques centaines), de couleur rose à rouge-brun, monomorphes, parfois discrètement prurigineuses et confluentes (fig. 35.14). La taille de la papule élémentaire varie de 1 à 5 mm de diamètre, et sa surface est plate, rarement hémorragique ou squameuse. Les lésions sont disposées de manière bilatérale et symétrique sur les faces d'extension des extrémités des membres supérieurs et inférieurs, les fesses et les joues, respectant le tronc, les paumes, les plantes et la zone médio-faciale (fig. 35.15). Cependant, la présence de quelques papules sur ces dernières localisations n'exclut pas le diagnostic de SGC. Un phénomène de Koebner peut être associé (fig. 35.16). Les muqueuses sont épargnées. Des signes systémiques comme un malaise, une fébricule ou une diarrhée sont parfois présents. Des adénopathies superficielles cervicales, axillaires ou inguinales sont notées dans 25 à 35 % des cas. L'association à une hépatomégalie et/ou à une splénomégalie est rare. L'évolution des lésions cutanées est spontanément favorable en 10 à 60 jours (extrêmes : 5 jours à 1 an) parfois accompagnée de troubles pigmentaires (hypo- ou hyperpigmentation post-inflammatoire). Le traitement est symptomatique limité le plus souvent, en cas de prurit, à des antihistaminiques oraux, voire à l'application parcimonieuse de dermocorticoïdes. Les adénopathies peuvent persister plusieurs mois. Des récurrences sont possibles mais rares.



**Fig. 35.14** Papules et vésicules multiples, confluentes de la face d'extension du membre inférieur, au cours du syndrome de Gianotti-Crosti

Les perturbations biologiques hématologiques se résument à une lymphocytose ou une lymphopénie modérées, occasionnellement une monocytose témoignant le plus souvent d'une primo-infection au virus Epstein-Barr. Une hépatite biologique anictérique doit être recherchée, le plus souvent en rapport avec une primo-infection au virus Epstein-Barr ou au cytomégalo virus, mais imposant la recherche d'une hépatite virale A, B ou C. L'examen histologique d'une papule est non spécifique. Il met en évidence un infiltrat péri-vasculaire lymphocytaire ( $CD4^+$  et  $CD8^+$ ) du derme superficiel ou superficiel et profond, une acanthose et une spongieuse plus ou moins diffuse de l'épiderme associée parfois à une exocytose lymphocytaire épidermique. La présence d'un infiltrat lichénoïde ou d'une vasculite hémorragique est rarement décrite.

De nombreux agents infectieux viraux, bactériens ou vaccinaux responsables de SGC sont rapportés (encadré 35.A). Le virus de l'hépatite B historiquement rapporté comme le



**Fig. 35.15** Exanthème maculopapuleux des joues et du menton, respectant la zone péri-orale, au cours du syndrome de Gianotti-Crosti





Coll. D. Bessis

**Fig. 35.16** Macules érythémateuses et purpuriques, parfois confluentes de façon linéaire (phénomène de Koebner) : forme clinique atypique de syndrome de Gianotti-Crosti

principal agent étiologique lors des premières descriptions du SGC est devenu une cause rare de ce syndrome, probablement en raison d'une couverture vaccinale mondiale étendue. Le principal agent infectieux incriminé au cours du SGC est le virus Epstein-Barr. La survenue de SGC après vaccination a été rapportée avec de nombreux vaccins, mais le lien de causalité était difficile à prouver en raison d'une possible infection virale cliniquement discrète ou infraclinique. Les délais de survenue entre le vaccin et le début des lésions cutanées variaient entre 3 jours et 3 semaines après l'injection du vaccin <sup>19</sup>.



### Pseudoangiomatose éruptive

La pseudoangiomatose éruptive est une entité rare, classiquement pédiatrique, qui se présente sous la forme d'un exanthème stéréotypé bénin et spontanément résolutif. L'éruption cutanée peut survenir à tout âge chez l'enfant (entre 8 jours et 10 ans), le plus souvent précédée d'un épisode infectieux à type de fièvre, d'infection ORL ou digestive <sup>20</sup>. Son début est brutal, sous la forme d'une éruption monomorphe constituée de macules ou de papules rouges, de quelques millimètres de diamètre, en nombre variable et asymptomatiques (fig. 35.17). Certains éléments sont entourés d'un halo blanchâtre caractéristique (fig. 35.18). La vitropression entraîne l'effacement complet de l'érythème suivi d'une recoloration rapide du centre vers la périphérie. Les joues et les membres constituent les localisations privilégiées de l'éruption. L'évolution se fait habituellement vers



Coll. D. Bessis

**Fig. 35.17** Multiples macules et papules érythémateuses d'aspect angiomateux du front au cours d'une pseudoangiomatose éruptive de l'adulte

la résolution spontanée en 2 jours à 3 semaines, mais une évolution prolongée sur plusieurs mois est possible. Des récurrences sont possibles mais rares. Des formes familiales avec une atteinte des enfants au sein d'une même famille ou des enfants et des parents ont été décrites. L'histologie met en évidence systématiquement le même aspect de dilatation des vaisseaux du derme superficiel et moyen avec turgescence des cellules endothéliales et discret infiltrat inflammatoire lymphocytaire dans le derme superficiel. Il n'existe pas de prolifération vasculaire, ni d'infiltrat à polynucléaires éosinophiles. Une étiologie virale (entérovirus) est suspectée mais non prouvée. La pseudoangiomatose éruptive de l'adulte a été récemment décrite <sup>21</sup>, survenant le plus souvent dans un contexte d'immunodépression iatro-



Coll. D. Bessis

**Fig. 35.18** Maculopapules érythémateuses cernées d'un halo blanchâtre au cours d'une pseudoangiomatose éruptive de l'adulte



**Agents infectieux incriminés au cours du SGC<sup>1</sup>****Virus**

Virus Epstein-Barr  
 Virus des hépatites A, B, C  
 Cytomégalo virus  
 Herpès virus de type 6  
 Virus coxsackie A16, B4, B5  
 Rotavirus  
 Parvovirus B19  
 Molluscum contagiosum  
 Virus respiratoire syncytial  
 Échovirus  
 Virus des oreillons  
 Virus parainfluenza  
 VIH

**Bactéries**

*Bartonella henselae*  
 Streptocoque  $\beta$ -hémolytique  
*Borrelia burgdorferi*  
*Mycoplasma pneumoniae*

**Vaccins**

Variole  
 Encéphalite japonaise  
 Hépatite virale B  
 Hépatite virale A  
 Diphtérie – tétanos – coqueluche  
 Diphtérie – tétanos – coqueluche – *Haemophilus influenzae* B  
 Diphtérie – tétanos – coqueluche – poliomyélite  
 Diphtérie  
 Poliomyélite orale  
 Rougeole – oreillons – rubéole  
 Virus influenza  
 BCG

35.A

gène : chimiothérapie pour carcinome, radiothérapie, corticothérapie générale prolongée. La présentation clinique de l'éruption est similaire à la forme pédiatrique mais le plus souvent sans précession par un épisode infectieux et d'évolution prolongée entre 1 à 3 mois. Le rôle d'une infection virale à Epstein-Barr virus ou entérovirus a été suspecté. La survenue d'épidémies communautaires<sup>22</sup> a également fait discuter le rôle éventuel de piqûres d'insectes (érythème ponctué d'Higuchi)<sup>23</sup> malgré l'absence de caractère saisonnier, de prurit ou la présence de polynucléaires éosinophiles dermiques.

**Syndrome pieds-mains-bouche**

Cette affection très contagieuse par transmission orale (gouttelettes de salive aéroportées) ou orofécale survient par épidémies régulières ou de façon sporadique chez l'en-



Coll. D. Bessis

**Fig. 35.19** Érosion pseudomembraneuse grisâtre du bord latéral et de la pointe de la langue au cours du syndrome pieds-mains-bouche

fant de moins de 10 ans<sup>24</sup>. L'incubation est de 3 à 6 jours suivie de prodromes inconstants : fièvre, malaise général, anorexie, douleurs abdominales. La stomatite érosive et douloureuse est caractéristique et touche la cavité buccale avec une prédilection pour le palais dur, la luette, les gencives, la partie antérieure de la langue (fig. 35.19) et les lèvres. Les vésicules de 1 à 3 mm de diamètre sont cernées d'un halo érythémateux, rapidement rompues et coalescentes sous la forme d'érosions grisâtres. Cette stomatite guérit spontanément en 5 à 7 jours. Elle s'associe dans environ deux tiers des cas à des lésions cutanées maculeuses puis vésiculeuses, douloureuses des pieds et des mains touchant avec prédilection les faces dorsales des mains et des pieds, le bord cubital des paumes, les faces latérales des doigts et les régions périunguëales. Les vésicules sont caractéristiques, remplies d'un liquide clair et surmontées d'un toit grisâtre, de forme ovale et cernées d'un liseré érythémateux, et à grand axe parallèle aux dermatoglyphes (fig. 35.20). Elles régressent en 5 à 10 jours sans cicatrice. Un exanthème profus des fesses, des cuisses et de la région génitale externe est fréquemment associé. Des atteintes unguéales marquées par des dépressions linéaires transversales (lignes de Beau) ou une onychomadèse ont été décrits. Des signes systémiques à type de diarrhée, arthralgies et fièvre élevée peuvent être associés. L'évolution est le plus souvent favorable en moyenne en 7 jours.

Ce syndrome est lié à une infection à coxsackie A16 ou à entérovirus 71, plus rarement aux coxsackies A4, A5, A6, A7, A9, A10, B1, B2, B3 ou B5. Des formes épidémiques graves liées à entérovirus 71 et marquées par des complications neurologiques parfois sévères (méningite aseptique, paralysie de type poliomyélite, ataxie cérébelleuse, syndrome de Guillain-Barré) voire fatales (encéphalite du tronc cérébral) ont été rapportées ces vingt dernières années en Asie (Japon, Hong Kong, Malaisie, Taiwan) et en Australie<sup>25</sup>. Une forme récidivante de l'adulte au cours d'un déficit immunitaire humoral a été également décrite<sup>26</sup>.



**Fig. 35.20** Vésicules à toit grisâtre cernées d'un liséré érythémateux, à grand axe parallèle aux dermatoglyphes de topographie palmo-plantaire au cours du syndrome pieds-mains-bouche



### Papillite linguale éruptive

Cette affection se manifeste par une stomatite douloureuse avec glossite survenant par petites épidémies familiales<sup>27,28</sup>. Elle débute brutalement par des difficultés de prise alimentaire, sensations de brûlures de la langue lors du passage des aliments, augmentation de la salivation et irritabilité. L'examen de la muqueuse buccale met en évidence une hypertrophie inflammatoire des papilles filiformes de la pointe et des bords latéro-dorsaux de la langue, prenant parfois un aspect pseudo-pustuleux (fig. 35.21). Chez le nourrisson, elle peut être confondue avec une gingivo-stomatite herpétique, mais il n'existe pas de vésicule, d'érosion ou d'aphte. Une chéilite angulaire est parfois notée. En revanche, la partie centrale de la langue, les lèvres, les gencives, le palais et la gorge ne sont pas atteints. Une fièvre le plus souvent modérée et des adénopathies sous-maxillaires ou cervicales sont notées dans près de 40 %, mais l'état général est conservé<sup>28</sup>. La biopsie



**Fig. 35.21** Hypertrophie des papilles filiformes, d'aspect pseudopustuleux, de la pointe de la langue au cours d'une papillite linguale éruptive

d'une papille linguale met en évidence une hypertrophie fungiforme papillaire composée d'une infiltration épithéliale de polynucléaires neutrophiles avec une spongiose minime et d'une dilatation capillaire des vaisseaux du chorion associé à un infiltrat inflammatoire dense<sup>29</sup>. La guérison spontanée est la règle après une phase évolutive moyenne de 6 à 7 jours. Une transmission intrafamiliale entre enfants ou d'enfants à parents est notée dans plus d'un cas sur deux. Une récurrence, parfois précoce, est rare. De nombreux arguments plaident en faveur d'une origine infectieuse, probablement virale, mais l'agent n'a pas encore été identifié.



### Herpangine

L'herpangine est liée généralement à une infection par un virus du groupe des coxsackies (groupe A, types 2, 3, 4, 5, 6, 10 et 22), mais parfois à d'autres entérovirus. Elle touche avec prédilection l'enfant de moins de 5 ans, par épidémie, avec une prédominance estivale. L'incubation varie de 1 à 10 jours, en moyenne de 4 jours. Elle est suivie d'un énanthème constitué de lésions vésiculo-papuleuses de 1 à 2 mm, gris blanc évoluant vers des ulcérations cernées d'une bordure érythémateuse et d'une hyperhémie pharyngée. Les lésions sont distribuées avec prédilection sur les piliers antérieurs amygdaliens, le palais mou, la luette et les amygdales. Les signes généraux associent une fièvre, un malaise, des céphalées, une anorexie, une dysphagie et des douleurs pharyngées. Aucun exanthème n'est associé. La fièvre dure en moyenne 4 jours tandis que l'énanthème régresse le plus souvent en moins d'une semaine.



1 Amurao GV, Gottwald LD, Duggan J *et al.* Vaccine era measles in an adult. *Cutis* 2000 ; **66**: 337-340.

2 Bialecki C, Feder HM Jr, Grant-Kels JM. The

six classic childhood exanthems : a review and update. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; **21**:891-903.

3 Kusuhara K, Ueda K, Okada K *et al.* Do second attacks of exanthema subitum result from

human herpesvirus 6 reactivation or reinfection ? *Pediatr Infect Dis J* 1991 ; **10**:468-70.

4 Chua KB, Lam SK, AbuBakar S *et al.* The predictive value of uvulo-palatoglossal junctional

- ulcers as an early clinical sign of exanthem subitum due to human herpesvirus 6. *J Clin Virol* 2000 ; **17**:83-90.
- 5 Yoshida M, Fukui K, Orita T *et al*. Exanthem subitum (roseola infantum) with vesicular lesions. *Br J Dermatol* 1995 ; **132**:614-616.
  - 6 Étienne A, Harms M. [Cutaneous manifestations of parvovirus B19 infection]. *Presse Med* 1996 ; **25**:1162-1165.
  - 7 Seishima M, Kanoh H, Izumi T. The spectrum of cutaneous eruptions in 22 patients with isolated serological evidence of infection by parvovirus B19. *Arch Dermatol* 1999 ; **135**:1556-1557.
  - 8 Harms M, Feldmann R, Saurat JH. Papular-purpuric « gloves and socks » syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; **23**:850-854.
  - 9 Hsieh MY, Huang PH. The juvenile variant of papular-purpuric gloves and socks syndrome and its association with viral infections. *Br J Dermatol* 2004 ; **151**:201-206.
  - 10 Bessis D, Lamaury I, Jonquet O *et al*. Human parvovirus B19 induced papular-purpuric « gloves and socks » syndrome. *Eur J Dermatol* 1994 ; **4**:39-40.
  - 11 Delbrel X, Sibaud V, Cogrel O *et al*. [Multiple pseudo-cellulitis plaques and Koplick's sign : a particular form of parvovirus B19 primo-infection in adults]. *Rev Med Interne* 2003 ; **24**:317-319.
  - 12 Sklavounou-Andrikopoulou A, Iakovou M, Paikos S *et al*. Oral manifestations of papular-purpuric « gloves and socks » syndrome due to parvovirus B19 infection : the first case presented in Greece and review of the literature. *Oral Dis* 2004 ; **10**:118-122.
  - 13 Evans LM, Grossman ME, Gregory N. Koplik spots and a purpuric eruption associated with parvovirus B19 infection. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **27**:466-467.
  - 14 Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H *et al*. Epidemiological study of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2000 ; **143**:795-798.
  - 15 Drago F, Rebora A. Pityriasis rosea : one virus, two viruses, more viruses ? *Br J Dermatol* 2001 ; **144**:1090.
  - 16 Coustou D, Leaute-Labreze C, Bioulac-Sage P *et al*. Asymmetric periflexural exanthem of childhood : a clinical, pathologic, and epidemiologic prospective study. *Arch Dermatol* 1999 ; **135**:799-803.
  - 17 Gutzmer R, Herbst RA, Kiehl P *et al*. Unilateral laterothoracic exanthem (asymmetrical periflexural exanthem of childhood) : report of an adult patient. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; **37**:484-485.
  - 18 McCuaig CC, Russo P, Powell J *et al*. Unilateral laterothoracic exanthem. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; **34**:979-984.
  - 19 Brandt O, Abeck D, Gianotti R, Burgdorf W. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; **54**:136-145.
  - 20 Guillot B, Chraïbi H, Girard C *et al*. Pseudoangiomatose éruptive du nourrisson et du nouveau-né. *Ann Dermatol Venerol* 2005 ; **132**:966-969.
  - 21 Guillot B, Dandurand M. Eruptive pseudoangiomatosis in adulthood : 9 cases. *Eur J Dermatol* 2000 ; **10**:455-458.
  - 22 Venturi C, Zendri E, Medici MC *et al*. Eruptive pseudoangiomatosis in adults : a community outbreak. *Arch Dermatol* 2004 ; **140**:757-758.
  - 23 Ban M, Ichiki Y, Kitajima Y. An outbreak of eruptive pseudoangiomatosis-like lesions due to mosquito bites : erythema punctatum Higuchi. *Dermatology* 2004 ; **208**:356-359.
  - 24 Gillard P, de la Brassinne M. [Hand, foot and mouth disease, a not so benign affection : clinical reminder and potential complications]. *Rev Med Liege* 2003 ; **58**:635-637.
  - 25 Huang CC, Liu CC, Chang YC *et al*. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999 ; **341**:936-942.
  - 26 Le Cleach L, Benchikhi H, Liedman D *et al*. [Hand-foot-mouth syndrome recurring during common variable deficiency]. *Ann Dermatol Venerol* 1999 ; **126**:251-253.
  - 27 Whitaker SB, Krupa JJ, Singh BB. Transient lingual papillitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 ; **82**:441-445.
  - 28 Roux O, Lacour JP. Paediatricians of the region Var-Côte-d'Azur. Eruptive lingual papillitis with household transmission : a prospective clinical study. *Br J Dermatol* 2004 ; **150**:299-303.
  - 29 Brannon RB, Flaitz CM. Transient lingual papillitis : a papulokeratotic variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003 ; **96**:187-191.



# 36

## Infection par le rétrovirus humain oncogène HTLV-1

Antoine Mahé, Antoine Gessain

### Aspects épidémiologiques 36-1

Répartition géographique et épidémiologie descriptive 36-1

Épidémiologie moléculaire et variabilité génétique 36-2

### Aspects virologiques 36-3

### Pathologies associées au HTLV-1 36-4

### Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) 36-4

Formes cliniques 36-4

Diagnostic 36-7

Physiopathologie 36-7

Pronostic et traitement 36-8

### Infective dermatitis 36-9

Manifestations cliniques et biologiques 36-9

Diagnostic 36-10

Physiopathologie 36-10

Pronostic et traitement 36-10

### Gale croûteuse 36-11

### Autres manifestations cutanées spécifiques signalées 36-11

Autres affections associées à l'HTLV-1 36-11

Conclusion 36-11

Références 36-12

L'HTLV-1 (*human T cell leukemia/lymphoma virus type 1*) est le premier des rétrovirus à avoir été identifié chez l'homme. Il fut isolé aux États-Unis en 1980 à partir de cellules lymphoïdes T du sang périphérique d'un patient atteint d'un « mycosis fongoïde atypique », dont on admet aujourd'hui qu'il s'agissait d'un cas de leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL, pour « *adult T-cell leukemia/lymphoma* »)<sup>1</sup>. Outre cette pathologie tumorale de pronostic défavorable, ce rétrovirus humain exogène est associé à une neuromyélopathie chronique invalidante, la paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée à l'HTLV-1 (TSP/HAM, pour « *tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy* »)<sup>2</sup>, ainsi qu'à des maladies inflammatoires diverses intéressant l'œil, la peau, ou le muscle. Dans ce chapitre, après avoir rappelé les principales caractéristiques épidémiologiques et virologiques de l'HTLV-1, nous insisterons sur la riche expression dermatologique qui caractérise plusieurs des maladies liées à ce virus, au premier rang desquelles l'ATL et l'entité connue sous le nom d'*infective dermatitis*.

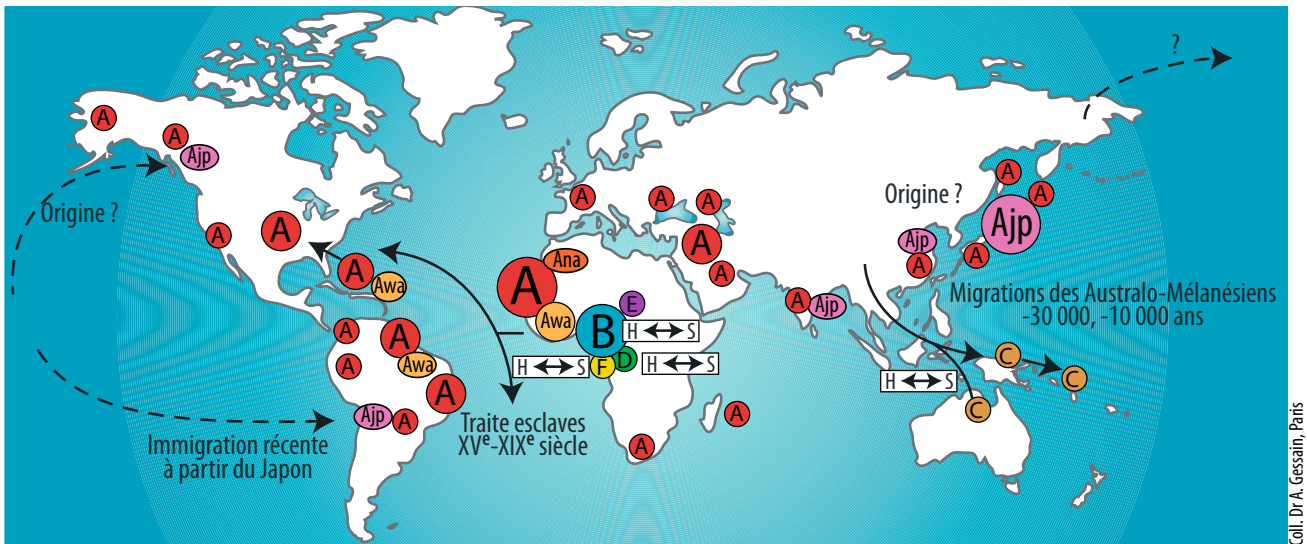


### Aspects épidémiologiques

#### Répartition géographique et épidémiologie descriptive<sup>3,4</sup>

L'HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire (fig. 36.1). On estime qu'il existe 10 à 20 millions de sujets infectés dans le monde, pour la plupart originaires de zones d'endémie élevée (avec plus de 2 % de séroprévalence dans la population adulte) telles le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, la région

Caraïbe et ses alentours en Amérique centrale et du Sud, et certaines régions de Mélanésie et du Moyen-Orient (nord-est de l'Iran). Dans ces zones, 0,5 à 50 % des sujets (selon le sexe, l'âge, le groupe ethnique et l'origine géographique) possèdent des anticorps dirigés contre les antigènes viraux de l'HTLV-1. Il existe une augmentation de la séroprévalence HTLV-1 avec l'âge, surtout chez la femme après 30-40 ans. L'existence de foyers localisés de forte endémie virale, par exemple les îles de Kyushu, Shikoku et Okinawa au Japon, certaines régions du Gabon et du Zaïre, ou de Colombie et de Guyane française en Amérique du Sud, souvent situés près de zones d'endémie HTLV-1 plus faible, est une autre particularité de l'infection par ce virus. L'origine de cette répartition en foyers géographiques ou ethniques, qui forment parfois de véritables puzzles dans une région donnée, pourrait être le reflet d'un effet fondateur dans un groupe particulier, suivi de la persistance d'une forte transmission virale liée à des conditions environnementales ou socioculturelles favorables, cependant encore mal connues. L'HTLV-1 se transmet assez difficilement dans les populations humaines, et nécessite avant tout des contacts répétés. La transmission se fait essentiellement, d'une part, de la mère à l'enfant, principalement par allaitement prolongé au-delà de 6 mois après la naissance, avec cependant un taux de transmission assez faible, de l'ordre de 10-20 %, sous dépendance semble-t-il génétique<sup>5</sup>, et, d'autre part, par contact sexuel, avec une transmission préférentielle dans le sens homme → femme. Enfin, l'HTLV-1 peut se transmettre par voie sanguine, lors d'une transfusion ou



Coll. Dr A. Gessain, Paris

**Fig. 36.1** Répartition géographique des principaux foyers d'endémie virale HTLV-1, ainsi que des différents sous-types moléculaires de l'HTLV-1 (A-F). Des régions d'endémie d'HTLV-1 ont été décrites dans tous les continents, néanmoins les principaux foyers sont le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, la région Caraïbe et ses alentours, une partie de l'Amérique du Sud, et le nord de l'Iran. Les STLV-1, équivalents simiens des HTLV-1, sont présents dans de nombreuses espèces de singes uniquement de l'ancien monde. Les doubles flèches indiquent les très probables transmissions interspèces avec passage de STLV-1 de singes (S) à l'homme (H) responsables des sous-types moléculaires actuels d'HTLV-1. A = sous-type cosmopolite avec ses différents sous-groupes : A (transcontinental, le plus fréquent et le plus largement distribué), Awa (Afrique de l'Ouest), Ana (Afrique du Nord), Ajp (japonais) ; B = Afrique centrale, le plus fréquent dans cette région fortement endémique ; C = Mélansie ; D = Afrique centrale, présent en particulier dans certains groupes de Pygmées ; et E et F, dont seules 2 souches ont été décrites respectivement au Gabon et dans l'est de la République démocratique du Congo. Cette carte montre aussi les principales voies de dissémination des HTLV-1 par des mouvements plus ou moins anciens de populations infectées.

chez les toxicomanes utilisant des drogues intraveineuses, par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées.

#### Épidémiologie moléculaire et variabilité génétique <sup>6</sup>

Dès les premiers travaux d'épidémiologie moléculaire, il est apparu que la variabilité génétique de l'HTLV-1 était très faible. Cette stabilité génomique, inhabituelle pour un rétrovirus, est liée au fait que l'HTLV-1 utilise principalement la division mitotique de la cellule infectée, et donc l'ADN polymérase cellulaire, pour se répliquer, et non la transcriptase inverse. L'ADN polymérase cellulaire fait environ  $10^6$  fois moins d'erreurs que la transcriptase inverse. Il semble que ce mode d'expansion clonale soit utilisé par le virus à tous les stades cliniques de l'infection, sauf pendant les phases initiales de la primo-infection.

Malgré cette très grande stabilité génétique, il existe des variants moléculaires corrélés à l'origine géographique du virus. Plusieurs équipes ont étudié des séquences de virus originaires de la plupart des grandes zones d'endémie HTLV-1. Ces travaux ont montré que la majorité des mutations observées au niveau nucléotidique permettait de définir des sous-types moléculaires viraux (génotypes) spécifiques de régions géographiques données (fig. 36.1). On a suggéré que la grande stabilité génomique de l'HTLV-1 pouvait être utilisée en tant que marqueur moléculaire, pour étudier la transmission virale *in vivo* et suivre les migrations de populations humaines infectées par ce virus. À ce jour, quatre principaux génotypes viraux HTLV-1 ont été décrits : le sous-type A ou cosmopolite, le moins variant et le plus disséminé dans le monde (Japon, Caraïbes, Afrique

de l'Ouest, Iran, etc.), le sous-type B (Afrique centrale), le sous-type C ou « mélanésien », le plus divergent, et le sous-type D d'Afrique centrale, en particulier présent chez les Pygmées <sup>7</sup>.

Le virus STLV-1, équivalent simien du HTLV-1, a été isolé dès 1982 au Japon. Ce rétrovirus simien est fortement endémique chez de nombreuses espèces de singes, uniquement de l'Ancien Monde. Alors qu'à ce jour une dizaine de cas de leucémie ou de lymphome T similaires à l'ATL ont été décrits chez des singes infectés par des STLV-1 (gorille, macaque, singe vert africain, etc.), aucun cas de neuromyopathie analogue à la TSP/HAM n'a été rapporté chez des singes infectés. La quasi-totalité des singes infectés par des STLV-1 présente un profil sérologique en Western-Blot très proche de (voire similaire à) celui que l'on observe chez les hommes infectés par l'HTLV-1 <sup>8</sup>.

Il apparaît que la distribution actuelle des HTLV-1/STLV-1 est la résultante d'au moins 4 événements, successifs ou concomitants (fig. 36.1) :

- transmission dans la nature de STLV-1 entre différentes espèces de singes ;
- transmission de STLV-1 aux hommes, comme l'atteste la quasi-identité de séquences entre certains STLV-1 de mandrills et de chimpanzés et les HTLV-1 de sous-type B et D présents chez les habitants d'Afrique centrale ;
- persistance d'HTLV-1 dans des populations humaines isolées, sans possibilité de réinfection à partir d'autres STLV-1, comme suggéré dans certaines populations de Papous ou d'Aborigènes australiens ;
- distribution globale et plus récente d'HTLV-1 (principa-

lement du sous-type cosmopolite A), liée à des migrations à grande échelle de populations infectées par ce virus, comme la traite des esclaves d'Afrique vers les Amériques. D'autres migrations de populations plus restreintes, associées à des facteurs humains socioculturels spécifiques (ségrégation ethnique, isolement géographique), ont généré des foyers de forte endémie virale telle la région de Mashad au nord de l'Iran.

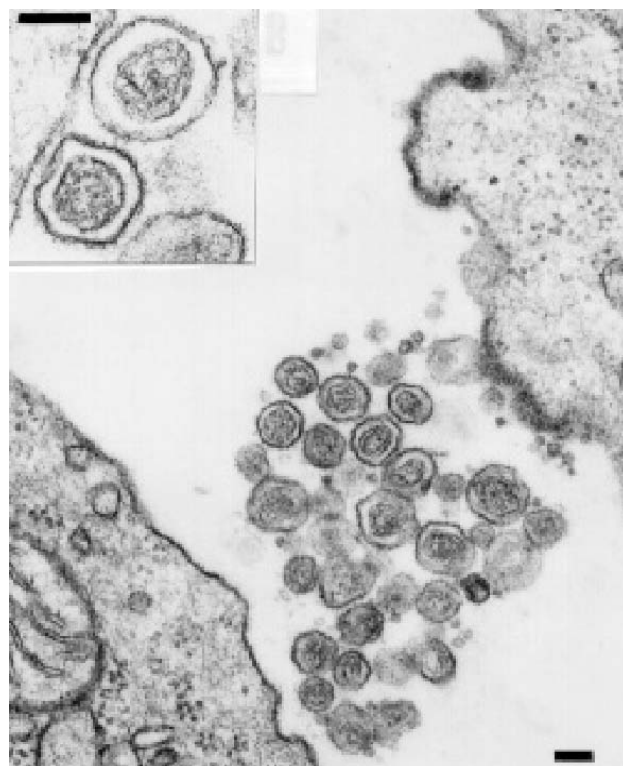
Par ailleurs, de nombreuses études ont montré qu'il n'existait pas de mutations évidentes dans la séquence du LTR ou du gène *env* entre les souches associées à la TSP/HAM et celles l'étant à l'ATL. Il est donc peu probable qu'il existe des souches spécifiquement leucémogènes ou neurotropes d'HTLV-1.



### Aspects virologiques <sup>9</sup>

La particule virale ou virion d'HTLV-1, d'un diamètre de 80 à 110 nm (fig. 36.2), contient deux molécules d'ARN monocaténaire, identiques et associées à des protéines de nucléocapside (NC ou p15). L'ensemble est entouré de la capsid (CA ou p24) au sein de laquelle se trouvent la transcriptase inverse, l'intégrase, et la protéase. La matrice (MA ou p19) protège l'ensemble. Cette structure est recouverte d'une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire qui contient les glycoprotéines virales (gp46 et gp21) résultant du clivage d'un précurseur commun.

Le génome proviral sous forme d'ADN intégré est composé de 9 032 pb pour le virus HTLV-1 prototype ATK. Le génome d'HTLV-1 (fig. 36.3), comme les autres rétrovirus, possède les gènes *gag*, *pol* et *env* codant les protéines structurales et enzymatiques du virus. Le gène codant *gag* (*group antigen*) est initialement transcrit puis traduit en un précurseur de 53 kDa (pr 53). Celui-ci est par la suite clivé en 3 protéines : la protéine de capsid p24, la protéine de matrice p19, et la protéine de nucléocapsid p15. La protéase (Pr) est codée par un cadre ouvert de lecture situé « à cheval » sur le gène *gag* et sur celui de *pol*. Ce dernier code la transcriptase inverse, ainsi que l'intégrase. Le gène *env* code deux protéines : gp21 (transmembranaire), et gp46 (surface). De plus, comme d'autres rétrovirus dits « complexes », l'HTLV-1 contient des cadres ouverts de lecture codant deux protéines régulatrices : Tax et Rex, traduites à partir d'un ARNm doublement épissé. C'est la région nommée pX, située dans la partie 3' du génome viral, qui code ces deux protéines. Elle contient aussi les séquences codant trois autres protéines (p12, p13 et p30), dont les fonctions exactes dans le cycle viral ou la pathogenèse commencent à être mieux connues. Enfin, le génome viral est encadré de part et d'autre par des régions identiques non codantes, les *long terminal repeat* (LTR), qui contiennent le promoteur viral avec les signaux d'initiation et d'arrêt de la transcription, ainsi que des séquences cibles des protéines régulatrices. L'infection par l'HTLV-1 dépend de l'interaction entre la glycoprotéine virale d'enveloppe (gp46) et le récepteur localisé sur la surface de la cellule cible. Récemment, il a été montré que le transporteur ubiquitaire du glucose, GLUT-1, était un récepteur de l'HTLV-1 et de l'HTLV-2. Alors qu'*in vivo*,



Coll. Dr A. Gessain, Paris

**Fig. 36.2** Photographie en microscopie électronique de particules virales d'HTLV-1. Amas de particules virales de type C dans les espaces extracellulaires d'une lignée de cellules lymphoïdes T CD4<sup>+</sup>, productrices d'HTLV-1, établie à partir de cultures à long terme de lymphocytes du sang périphérique d'un patient souffrant de neuromyélopathie associée au virus (TSP/HAM) (barre = 100 nm).

les lymphocytes CD4<sup>+</sup> surtout, mais aussi les CD8, sont infectés, de nombreux types cellulaires sont infectables *in vitro*. Après l'internalisation par fusion des membranes virales et cellulaires qui suit la fixation de la gp46 sur le récepteur cellulaire, le génome viral est libéré de ses protéines capsidiques dans le cytoplasme cellulaire. L'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin dans le cytoplasme par la transcriptase inverse. L'ADN proviral, comprenant les LTR, va ensuite s'intégrer dans l'ADN génomique de la cellule infectée. La transcription des gènes viraux dépend de l'activation ou non des séquences régulatrices situées au niveau du LTR.

Les 2 protéines Tax et Rex jouent un rôle clé dans le cycle viral. Tax active la transcription virale, tandis que Rex agit au niveau post-transcriptionnel. La protéine Rex augmente l'export dans le cytoplasme des ARNm génomiques non ou mono-épissés. À la différence de la plupart des autres oncornavirus, HTLV-1 ne contient pas d'oncogène au sens strict. En revanche, à la fois *in vivo* et *in vitro*, HTLV-1 utilise le transactivateur viral Tax afin d'immortaliser puis de transformer les cellules lymphoïdes T. De façon notable, chez l'animal, Tax peut aussi transformer les fibroblastes de rat et induire des leucémies chez les souris transgéniques. Tax est une phosphoprotéine de 40-kDa (353 acides aminés pour Tax-1) codée par le cadre de lecture ouvert 4 de la région pX du virus. Elle est localisée à la fois dans le





**Fig. 36.3** Organisation génétique du provirus HTLV-1 et des protéines structurales, enzymatiques et de régulation. La structure de l'ADN proviral, d'une longueur d'environ 9 000 paires de bases, est constituée d'une part des 2 LTR (« *long terminal repeat* »), situés aux deux extrémités du génome, d'autres part des protéines de structures et enzymatiques, et enfin des protéines régulatrices, principalement la protéine Tax. Trois principaux ARN messagers ont été identifiés pour l'HTLV-1. Il existe un ARN complet (A) qui est transcrit à partir de la jonction U3R dans le LTR 5' et dont la transcription s'achève à la jonction RU5 dans le LTR 3'. Ce transcrit est utilisé pour la synthèse des produits de la région *gag/pol* et est aussi utilisé comme l'ARN génomique inclus dans le virion ; un ARNm subgénomique (B), dans lequel un intron est éliminé, est utilisé pour la génération du produit de la région *env* ; un second ARNm subgénomique (C) dans lequel deux introns sont éliminés code les protéines régulatrices dont les principales sont Tax et Rex. Les autres protéines (P12<sup>1</sup>, P30<sup>II</sup>...) sont des protéines régulatrices accessoires dont certaines joueraient un rôle dans l'infectivité virale et la leucémogénèse.

nouy et le cytoplasme de la cellule infectée. Ses fonctions sont de transactiver le promoteur viral, mais aussi d'altérer l'expression (répression ou activation du promoteur) ou la fonction (inactivation par liaison directe à la protéine cellulaire, ou modifications post-traductionnelles) de plusieurs protéines, dont certaines sont impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire (p53, p21, cycline-D2, p16, cycline-D3), d'autres dans la survie de la cellule (Bax, Bcl-2, NF- $\kappa$ B, c-fos), ou enfin dans la prolifération ou l'activation de celle-ci (IL-2, IL-2R $\alpha$ , IL-15, GM-CSF). Par ailleurs, des travaux récents suggèrent que l'expression de Tax altère l'intégrité génétique de la cellule.

En pratique, le diagnostic sérologique d'une infection à HTLV-1 repose en routine sur un test de dépistage des anticorps anti-HTLV-1 en Elisa, suivi nécessairement d'une confirmation par Western-Blot. Dans le cas où le Western-Blot donne un résultat indéterminé, on a recours à l'amplification génomique *in vitro* (PCR).

## Pathologies associées au HTLV-1

Plusieurs pathologies sont associées à l'HTLV-1, de façon plus ou moins spécifique ([tableau 36.1](#)). Les pathologies les plus sévères (hématologiques et neurologiques) sont toutefois relativement rares, puisqu'elles ne sont retrouvées que chez 2 à 5 % des sujets infectés. Aussi, la très grande ma-

majorité des sujets infectés par ce virus, qu'on peut estimer à plus de 90 %, ne présentera-t-elle jamais de telles complications ; en zone d'endémie, les ATL ont par exemple une incidence de l'ordre de 1 cas/an pour 1 000 personnes infectées. Rappelons cependant que, chaque année, plus de 700 cas d'ATL sont diagnostiqués au Japon, et qu'environ 15 à 25 cas sont vus annuellement chez les habitants des Antilles françaises et de Guyane, ainsi qu'en France métropolitaine chez des patients originaires de zone d'endémie<sup>10</sup>. La rareté des cas signalés chez des Africains relève vraisemblablement d'une méconnaissance courante de ce diagnostic en Afrique subsaharienne<sup>11,12</sup>.

Les facteurs de risque de développement d'une pathologie donnée, ainsi que les déterminants de la progression de la maladie, restent très mal connus. Il pourrait s'agir de facteurs viraux, de l'hôte, et/ou environnementaux.

## Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL)

## Formes cliniques

Il s'agit de la plus fréquente des pathologies liées au HTLV-1 ; elle n'en reste pas moins rare. Il existe quatre variétés de leucémie/lymphome T de l'adulte : leucémique aiguë, leucémique chronique, *smouldering* (ou *smoldering*), et lymphomateuse<sup>13</sup>.

La *leucémie aiguë* est la forme la plus fréquente (environ

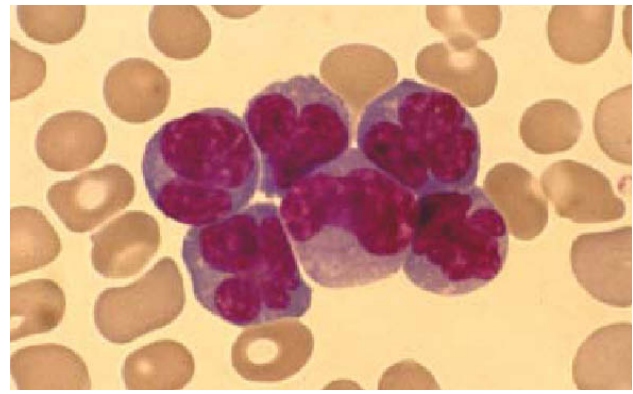
**Tableau 36.1** Maladies associées à l'HTLV-1

| Maladie                                                                  | Association                |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Adulte</b>                                                            |                            |
| Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL)                                    | causale prouvée            |
| Paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée au HTLV-1 (TSP/HAM) | causale prouvée            |
| Uvéite intermédiaire de l'adulte jeune (Japon)                           | probable                   |
| Infective dermatitis (très rare)                                         | probable                   |
| Infiltration lymphoïde pulmonaire (asymptomatique)                       | probable                   |
| Polymyosite, myosite à inclusion                                         | probable                   |
| Arthrite                                                                 | possible dans certains cas |
| Syndrome de Sjögren                                                      | possible dans certains cas |
| <b>Enfant</b>                                                            |                            |
| Infective dermatitis (Jamaïque, Brésil, Afrique noire...)                | causale prouvée            |
| TSP/HAM (très rare)                                                      | causale prouvée            |
| ATL (très rare)                                                          | causale prouvée            |

*La force de l'association est fondée sur des arguments épidémiologiques, moléculaires, expérimentaux (modèles animaux) et/ou iatrogènes.*

50 % des cas). Le tableau s'installe en quelques semaines et associe typiquement des signes généraux, une polyadénopathie, une hépatomégalie, une splénomégalie, ainsi que des signes cutanés qui sont présents dans approximativement la moitié des cas. Des infections opportunistes peuvent être associées (herpès sévère, pneumocystose, cytomégalovirus...), alors que ce type de complication n'est pas observé chez les sujets infectés par l'HTLV-1 ne présentant pas un ATL. Sur le plan biologique, il existe une leucémie, parfois majeure et, dans environ la moitié des cas, une hypercalcémie paranéoplasique, souvent symptomatique. La cytologie des lymphocytes circulants est pathognomonique lorsqu'elle retrouve un aspect de lymphocytes au noyau folié, typiquement en « trèfle », intéressant une proportion variable de cellules (fig. 36.4).

Les lésions cutanées prennent souvent des aspects assez comparables à ceux rencontrés au cours des lymphomes cutanés à cellules T primitifs (LCCT) (fig. 36.5) (infiltrations, papules, nodules, présence d'espaces réservés de peau saine, etc.), mais s'en distinguent souvent par leur caractère aigu, se modifiant en quelques jours, et, parfois, par un extrême polymorphisme (fig. 36.6) ; des aspects franchement tumoraux, qui seraient comparables à ce qui est observé au stade « tumoral » du mycosis fongoïde, apparaissent des plus inhabituels. Des formes anatomocliniques plus originales ont été rapportées : pseudodysidrosique, hypochromiante, purpurique<sup>14</sup>, granulomateuse<sup>15</sup>, angiocentrique<sup>16</sup>, ou s'accompagnant de lésions à type de pseudolymphome actinique<sup>17</sup>. L'histologie des lésions cutanées est souvent similaire à celle observée au cours des LCCT primitifs, retrouvant typiquement un



Coll. Dr A. Gessain, Paris

**Fig. 36.4** Frottis de sang périphérique d'un patient ayant un ATL de type leucémique. Les cellules tumorales au noyau polylobé (« cellules en trèfle ») sont des lymphocytes T, matures CD4<sup>+</sup>, activés (CD25<sup>+</sup>, HLA DR<sup>+</sup>, etc.), et infectés de façon clonale par l'HTLV-1.

infiltrat en bande du derme moyen et superficiel envahissant focalement l'épiderme par des cellules isolées ou groupées en thèques (abcès de Pautrier) (fig. 36.7). Parfois, il existe au contraire une bande de derme superficiel indemne séparant un infiltrat dermique plus massif d'un épiderme qui reste intact. On observe le caractère nettement convoluto de certains noyaux lymphocytaires tumoraux, mais il n'est pas possible sur des biopsies cutanées d'affirmer le caractère en « trèfle » nucléaire. Les marqueurs immunologiques, aussi bien au niveau sanguin que cutané, démontrent qu'il s'agit de cellules lymphoïdes T matures activées (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD25<sup>+</sup>, expression de HLA-DP, HLA-DQ, et HLA-DR).

La leucémie chronique (fig. 36.8) se distingue du tableau précédent par une évolution plus lente, et un taux de LDH normal.

La forme « smoldering » se caractérise par une évolution encore plus lente, et l'absence de leucémie (moins de 4 000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> circulants), avec présence toutefois de 1 à 5 % de lymphocytes atypiques circulants. L'atteinte cutanée est au premier plan de la symptomatologie,



Coll. Dr A. Mahé, Libreville, Gabon

**Fig. 36.5** Aspect clinique d'une localisation cutanée d'ATL dans sa variété lymphomateuse

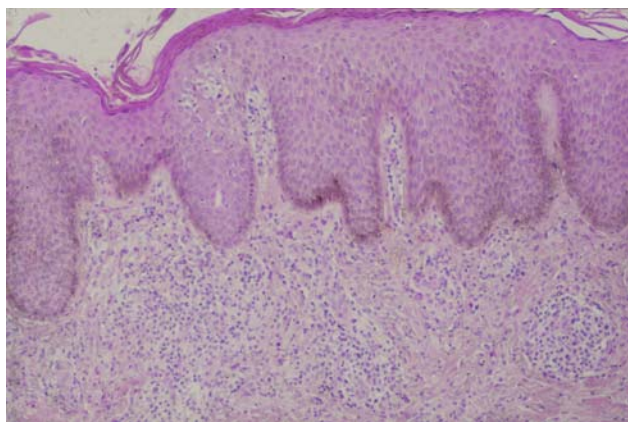




Coll. Dr A. Mahé, Libreville, Gabon

**Fig. 36.6** Différents aspects cliniques de l'atteinte cutanée au cours de cas de leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) associé à l'HTLV-1 dans sa variété leucémique aiguë. A. Érythrodermie avec espaces réservés de peau saine chez un homme âgé de 43 ans. B. Aspect observé chez une femme de 71 ans. C. Atteinte axillaire chez un homme âgé de 53 ans lors d'une rechute. D. Faciès léonin pseudolépromeux chez une femme de 51 ans.





Coll. Dr A. Mahé, Libreville, Gabon

**Fig. 36.7** Biopsie cutanée au cours d'un ATL dans sa variété leucémique aiguë (même cas que fig. 36.6 A); l'épidermotropisme est bien visible

avec des aspects pouvant être très proches de ceux rencontrés au cours du mycosis fongoïde.

La *forme purement lymphomateuse* se caractérise par une absence de cellules atypiques circulantes ; des atteintes cutanées secondaires peuvent être présentes, analogues dans leur présentation à celles rencontrées au cours des autres variétés de lymphomes ganglionnaires (fig. 36.5), de même qu'une hypercalcémie.

### Diagnostic

En pratique, le diagnostic de leucémie/lymphome T associé au HTLV-1 est affirmé sur la présence de signes cliniques et biologiques évocateurs associés à une positivité de la sérologie HTLV-1, laquelle doit toujours être fondée sur un résultat de Western-Blot montrant une réactivité sérologique complète. Le seul critère absolu de diagnostic d'ATL est constitué par la mise en évidence d'une intégration clonale d'un (ou plusieurs) provirus HTLV-1 à l'intérieur des cellules tumorales, qu'il s'agisse de cellules leucémiques, ganglionnaires, ou infiltrant les lésions cutanées. Deux techniques peuvent être utilisées : soit la technique de référence de Southern-Blot, avec digestion enzymatique de l'ADN tumoral, migration, et hybridation avec une sonde moléculaire spécifique (fig. 36.9), soit une technique d'inverse PCR. Ces techniques relèvent de laboratoires très spécialisés, et peuvent être prises en défaut dans les formes peu ou pas leucémiques, qui sont celles qui peuvent poser le plus de problèmes diagnostiques avec un LCCT primitif. En pratique, l'association d'une sérologie HTLV-1 positive avec un tableau clinique qui nous semble le plus souvent assez différent de celui d'un LCCT primitif, y compris dans les formes *smoldering*, suffit à poser habituellement le diagnostic d'ATL, distinction essentielle à établir du fait du pronostic très différent des deux entités, ainsi que d'options thérapeutiques distinctes. À ce titre, il convient toutefois de se méfier de cas d'ATL leucémiques où les cellules tumorales conservent un noyau relativement petit qui peut les faire confondre avec des cellules de Sézary. De façon beaucoup plus exceptionnelle, quelques cas d'infiltrations cutanées profuses par des lymphocytes CD8<sup>+</sup>, dont la nature monoclonale T a été occasionnellement démontrée, ont



Coll. Dr A. Mahé, Libreville, Gabon

**Fig. 36.8** Atteinte cutanée au cours d'un ATL dans sa variété leucémique chronique chez un homme de 63 ans

été rapportés chez des sujets co-infectés par le VIH-1 et l'HTLV-2<sup>18</sup>. Cependant, il n'y a pas eu, à ce jour, de démonstration formelle de la présence d'une lymphoprolifération maligne monoclonale vis-à-vis de l'HTLV-2 comparable à l'ATL associé à l'HTLV-1<sup>19</sup>.

Pour finir, plusieurs études ont montré la présence de fragments génomiques de virus HTLV-1 (principalement de la région tax) dans des proliférations cutanées de types mycosis fongoïde ou syndrome de Sézary. Ces travaux sont controversés et, à ce jour, la grande majorité des auteurs considère que la seule maladie lymphoproliférative liée à l'HTLV-1 est l'ATL<sup>20</sup>.

### Physiopathologie<sup>9,21,22</sup>

La pathogenèse de l'ATL reste mal connue. Il s'agit très probablement, comme pour de nombreuses autres tumeurs humaines, d'une carcinogenèse à plusieurs étapes. Plus spécifiquement pour l'ATL, on peut distinguer schématiquement trois grandes étapes successives. La première correspond à la *primo-infection* par l'HTLV-1 au cours d'un allaitement maternel prolongé ; la quasi-totalité (plus de 95 %) des ATL survient en effet chez des patients qui ont été infectés par cette voie. La deuxième étape est l'*expansion clonale de cellules T infectées*, qui semble très

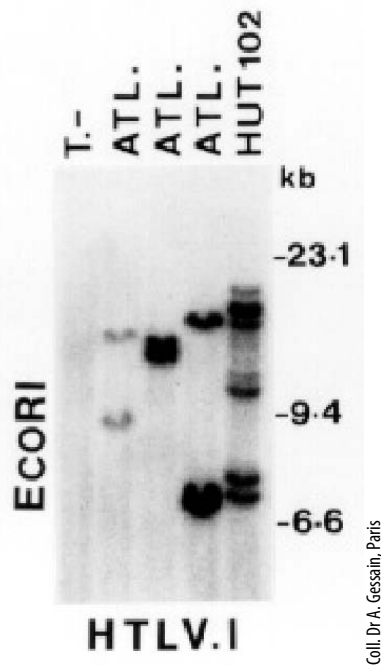


**Fig. 36.9** Analyse en « Southern-Blot » montrant l'intégration clonale de provirus HTLV-1 dans les cellules leucémiques de 3 patients ayant un ATL. T : témoin négatif ; HUT102 : lignée de cellules chroniquement infectées par HTLV-1, contrôle positif contenant plusieurs copies virales ; kb : kilobase. L'observation d'une bande après coupure de l'ADN génomique des cellules leucémiques infectées par l'enzyme de restriction EcoRI (qui ne possède pas de site de coupure dans le génome d'HTLV-1), migration électrophérique en gel, et transfert et hybridation du filtre avec une sonde génomique HTLV-1 radiomarquée, témoigne d'une intégration clonale du génome viral HTLV-1 dans les cellules tumorales. Dans certains cas, comme ici, il existe plusieurs (2 ou 3) copies provirales intégrées dans ces cellules.

liée à la protéine Tax, dont nous avons vu les multiples actions potentielles dans la carcinogenèse du fait de ses effets sur des gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, dans la survie de la cellule, ou dans la prolifération ou l'activation de celle-ci. Le rôle exact de cofacteurs potentiels, comme l'infection par *Strongyloides stercoralis*, reste mal connu. Il existe par ailleurs certainement un contrôle important de l'expansion cellulaire des cellules infectées, en particulier celles exprimant la protéine Tax, par la réponse immune cytotoxique. Le rôle du fond génétique, en particulier HLA, des personnes infectées, joue probablement un rôle majeur dans la régulation de cette surveillance immunologique. La troisième phase correspond à l'acquisition d'altérations génétiques de la cellule hôte, médiée en partie par la capacité d'induire des mutations sous l'effet de la protéine Tax ; l'échappement à la réponse immune des cellules d'ATL semble avoir ici un rôle important.

#### Pronostic et traitement<sup>21,23</sup>

Le pronostic varie selon la variété clinique, mais reste sévère dans toutes les formes : la médiane de survie est de l'ordre de 6 mois pour les formes leucémiques aiguës, 24 mois pour les formes chroniques, et 10 mois pour les



**Fig. 36.10** Même malade que sur la fig. 36.6 B. Régression des lésions après 3 mois de traitement par AZT + IFN-α

formes lymphomateuses<sup>13</sup>. Pour ce qui est des formes *smoldering*, une survie de 63 % à quatre ans a été rapportée dans la plus grande série japonaise. Les formes chroniques et *smoldering* peuvent s'aggraver. Quelques cas d'ATL associés à une infection par le VIH ont été rapportés<sup>12</sup>.

Les différentes variétés d'ATL ont en commun leur faible sensibilité aux chimiothérapies antilymphomateuses ou antileucémiques conventionnelles (avec un risque élevé d'infections opportunistes lors de leur emploi), ainsi qu'aux thérapeutiques proposées dans les LCCT primitifs. Au cours des ATL leucémiques aigus, outre le traitement symptomatique qui doit souvent être institué en urgence (traitement d'une infection opportuniste, d'une hypercalcémie...), les espoirs reposent actuellement surtout sur des protocoles associant AZT oral et interféron α, ce dernier composé à doses relativement modérées ; cinq patients présentant une leucémie aiguë ont ainsi eu une réponse favorable à une association de ces deux composés (1 g d'AZT et 9 mUI INF-γ/j en traitement d'attaque)<sup>24</sup> (fig. 36.10) ; parfois, ces bons résultats peuvent se maintenir sur plusieurs années sous traitement d'entretien. L'inconstance de la réponse à ce protocole a toutefois conduit à envisager d'autres associations, incorporant notamment des composés arsenicaux. Au cours des formes résistantes, une greffe de moelle allogénique peut éventuellement être envisagée. L'usage d'anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-2 a également été proposé dans les formes peu évolutives (chroniques ou *smoldering*). Au cours des formes chroniques et *smoldering*, les chimiothé-





**Fig. 36.11** Aspects cliniques observés dans des cas africains d'infective dermatitis associée au HTLV-1. A. Forme profuse chez une jeune fille de 17 ans. B. Atteinte rétro-auriculaire persistante chez un garçon de 3 ans.

rapies conventionnelles ne sont pas recommandées, le traitement reposant en première intention sur l'association AZT/IFN- $\alpha$ . Dans les formes purement lymphomateuses, on propose de réduire dans un premier temps la masse tumorale par une chimiothérapie conventionnelle, puis d'instituer un traitement par AZT/INF, avec des résultats toutefois moins favorables que dans les formes leucémiques.



### Infective dermatitis

Cette affection pédiatrique a été décrite en Jamaïque par Sweet en 1966 avant même que ne soit connu l'HTLV-1<sup>25</sup>. Par la suite, une association hautement significative entre cette entité et l'HTLV-1 a été démontrée, toujours en Jamaïque où la fréquence de cette entité semble relativement élevée<sup>26</sup>. Depuis, quelques cas ont été décrits dans d'autres îles de la Caraïbe<sup>27,28</sup>, au Japon où la maladie semble toutefois exceptionnelle<sup>29</sup>, en Afrique subsaharienne<sup>30</sup> et, davantage, en Amérique du Sud et plus particulièrement au Brésil<sup>31</sup>. Il semble toutefois difficile de tirer des conclusions définitives sur les fréquences régionales relatives de cette affection, tant son diagnostic semble susceptible d'être méconnu, de façon plus ou moins importante, dans de nombreuses régions du Globe<sup>30</sup>. Il n'existe pas jusqu'à présent de terminologie en langue française admise pour désigner cette entité, quoiqu'une traduction littérale de l'intitulé anglo-saxon soit parfois employée (« dermatite infectieuse » ou « infectante »).

### Manifestations cliniques et biologiques<sup>26,30-34</sup>

Typiquement, le tableau associe, chez des enfants d'âge variable, des lésions de « dermatite », souvent comparées par les auteurs à celles rencontrées au cours de la dermatite atopique, typiquement remarquablement suintantes et croûteuses, dont la topographie rappelle toutefois plutôt à notre avis celle de la dermite séborrhéique (cuir chevelu, sillon rétro-auriculaire et pavillon de l'oreille, zone périnariaire, bord libre des paupières, aine, aisselle, sillon interfessier, cou) ; et une composante « infectieuse », d'allure impétigineuse, intéressant les mêmes zones (fig. 36.11). Les prélèvements bactériologiques des lésions mettent en évidence *Staphylococcus aureus* ou le streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A. Il existe également très souvent une rhinite exsudative chronique (fig. 36.12 A) et, parfois, un « rash finement papuleux généralisé », très inconstant dans notre expérience et à propos duquel les données disponibles dans la littérature ne permettent pas la description d'un aspect univoque précis (fig. 36.12 B). Des abcès cutanés sont également possibles. Surtout, ce qui fait une des originalités de ce tableau est son caractère extrêmement récidivant, avec des poussées itératives séparées d'intervalles de durée variable, les lésions débutant en général dans la petite enfance. La composante infectieuse, aussi bien que dermatitique, est très sensible aux antibiotiques actifs sur *S. aureus* et/ou *Streptococcus pyogenes*. Outre le tableau complet et typique qui associe lésions infectieuses et de « dermatite », il semble que la composante infectieuse puisse dominer la symptomatologie<sup>30</sup> (il s'agit alors d'un



A  
Coll. Dr A. Mahé, Libreville, GabonB  
Coll. Dr A. Mahé, Libreville, Gabon

**Fig. 36.12** Aspects cliniques observés dans des cas africains d'infective dermatitis associée au HTLV-1. A. Rhinite chronique chez un garçon de 3 ans. B. Éruption profuse d'aspect peu spécifique (même cas que fig. 36.11 A).

tableau d'impétigo récidivant, de topographie fixe évocatrice), alors que, dans d'autres cas, les signes de dermatite peuvent être au premier plan<sup>31</sup>.

L'histologie des lésions cutanées retrouve des aspects peu spécifiques proches de ceux d'un eczéma chronique (spongiose, acanthose), avec cependant parfois un épidermotropisme relativement marqué, pouvant s'accompagner de petites thèques ; les lymphocytes épidermiques seraient surtout de type CD8<sup>+</sup><sup>34</sup>. Sur le plan biologique, il existe souvent une anémie associée, dont l'origine ferriprive a été suspectée, alors que les IgE circulantes sont en règle générale élevées, de même que les IgA, IgG, et IgD. Il existe souvent également une augmentation de cer-

taines sous-populations lymphocytaires circulantes (CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>). Quelques cellules de type ATL peuvent être observées sur le frottis sanguin.

### Diagnostic

Des critères ont été proposés pour établir avec certitude le diagnostic d'infective dermatitis<sup>33</sup>, mais, en pratique, il nous semble surtout important de savoir évoquer cette éventualité devant un tableau compatible plus ou moins complet, et de demander alors une sérologie HTLV-1. Le diagnostic différentiel est représenté classiquement par la dermatite atopique, mais aussi, sinon même plutôt à notre avis, la dermite séborrhéique ou le psoriasis de l'enfant, voire un impétigo « banal » dont le caractère anormalement récidivant et la topographie doivent alerter. Certains déficits immunitaires congénitaux comme la granulomatose septique sont à l'origine de tableaux dermatologiques qui pourraient être assez voisins, surtout pour ce qui est du versant infectieux de l'infective dermatitis<sup>35</sup>. Les auteurs jamaïcains ont rapporté des cas d'infective dermatitis non associés à une infection par l'HTLV-1 ; inversement, la fréquence d'une séropositivité pour l'HTLV-1 a été trouvée élevée au cours de la dermatite atopique dans une étude jamaïcaine, donnée qui semble toutefois d'interprétation délicate. Enfin, il n'est pas exclu qu'il existe des formes mineures d'infective dermatitis à symptomatologie incomplète.

### Physiopathologie<sup>32</sup>

L'affection s'observe chez des enfants ayant eu une infection précoce, de façon quasiment exclusive semble-t-il, par l'intermédiaire de l'allaitement d'une mère elle-même contaminée. La transmission passive de la mère à son enfant d'anticorps anti-HTLV-1 protégerait celui-ci contre une contamination post-natale immédiate, la contamination ne survenant qu'à partir du sixième mois de vie lorsque les anticorps ont disparu chez l'enfant. Seule une petite minorité des enfants ainsi infectés est susceptible de présenter un tableau d'infective dermatitis ; on suspecte ici l'intervention de facteurs de prédisposition génétique, ainsi que le suggère par exemple la survenue de cas familiaux<sup>30</sup>. La nature du déficit immunitaire à l'origine de la sensibilité anormale au *S. aureus* et/ou au streptocoque pyogène reste hypothétique<sup>28</sup>.

### Pronostic et traitement

Le pronostic de l'affection semble difficile à établir. Plusieurs observations ont fait état d'une survenue anormalement fréquente et précoce des autres complications de l'HTLV-1, paraparésie spastique et ATL notamment<sup>36,37</sup>. Cependant, dans d'autres cas, l'affection semble disparaître progressivement avec l'âge, les cas décrits chez l'adulte étant exceptionnels. Quoique aucune preuve n'en ait été apportée, il est possible qu'une prise en charge précoce de l'affection limite le risque de survenue de complications plus graves ; cette hypothèse repose notamment sur le fait qu'il a été démontré que le traitement d'une autre maladie infectieuse pouvant être associée à l'HTLV-1, en l'occur-

rence l'anguillulose, est susceptible de faire régresser la présence de clones T lymphocytaires circulants<sup>38</sup>. Aussi doit-on conseiller la prise en charge précoce de toute poussée de la maladie, laquelle repose essentiellement sur la prescription d'antibiotiques oraux adaptés, ainsi que, semble-t-il, dans les formes multirécidivantes, sur la prescription de cotrimoxazole oral au long cours, qui limite le nombre et la gravité des récidives et paraît bien toléré<sup>28,31</sup>. La prévention repose essentiellement sur l'interdiction de l'allaitement maternel chez les mères infectées par le HTLV-1 (ce qui a pour corollaire le dépistage de cette infection dans les populations à risque), ou, tout au moins, de façon formelle au-delà des 3 à 6 premiers mois de vie<sup>39</sup>.

### Gale croûteuse

Plusieurs cas de gales profuses, croûteuses, ont été rapportés en association avec une infection par l'HTLV-1 (fig. 36.13)<sup>40</sup>. On a suggéré que ce tableau pouvait être prédictif de complications leucémiques.

### Autres manifestations cutanées spécifiques signalées

La TSP/HAM se caractérise par la survenue progressive d'un syndrome pyramidal prédominant aux membres inférieurs souvent accompagné de troubles mictionnels<sup>2</sup>. Des signes cutanés ont été signalés comme pouvant être associés à une TSP/HAM, notamment une ichtyose acquise et un érythème palmaire<sup>41</sup>. Lorsqu'ils sont biopsiés, des aspects d'épidermotropisme lymphocytaire plus ou moins marqués ont été rapportés au cours des cas d'ichtyose survenant dans ce contexte<sup>42</sup>.

Un cas isolé de *folliculite décalvante* a été rapporté chez un patient adulte porteur d'une TSP/HAM<sup>43</sup>, de même qu'un cas de *xanthogranulome nécrobiotique* avec immunoglobuline monoclonale<sup>44</sup>.

Enfin, l'examen systématique de donneurs de sang séropositifs pour le HTLV-1, considérés comme asymptomatiques, a mis en évidence chez ceux-ci une fréquence anormale d'infections dermatophytiques, d'une dermite séborrhéique, ainsi que d'une ichtyose acquise<sup>45</sup>.

### Autres affections associées à l'HTLV-1 (dénuées de manifestations dermatologiques spécifiques)

Une anguillulose digestive est parfois observée chez les sujets infectés par l'HTLV-1. Il s'agit d'anguilluloses volontiers récidivantes et/ou massives, et rebelles au traitement. Le dépistage de cette parasitose est impératif chez tout sujet infecté par l'HTLV-1, notamment lorsque existe une immunodépression spontanée ou induite par des thérapeutiques, en raison d'un risque d'anguillulose maligne potentiellement mortelle.

Des cas d'atteinte musculaire (à type de polymyosite ou de myosite à inclusion) ont été rapportés<sup>46</sup>. Les manifestations oculaires associées à l'HTLV-1 sont dominées par la possibilité d'uvéite<sup>47</sup>; un syndrome sec est également possible. Des données peu convaincantes ont suggéré une association entre infection par l'HTLV-1 et lèpre.

### Conclusion

Alors que les aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques de l'infection par l'HTLV-1 sont actuellement bien connus, les aspects thérapeutiques des maladies induites par ce rétrovirus restent décevants. Au niveau fondamental, le rétrovirus humain HTLV-1 représente, du fait de ses pathologies associées à la fois tumorales et neurologiques, un des meilleurs modèles, d'une part, de carcinogénèse à multiples étapes et, d'autre part, de maladie démyélinisante inflammatoire. Pour conclure, il est vraisemblable que la rétrovirologie humaine n'a pas épuisé ses surprises, ainsi que l'atteste la découverte récente des HTLV-3 et 4, passés du singe à l'homme comme leurs prédécesseurs et orphelins (pour l'instant ?) de pathologie associée<sup>48</sup>.



**Fig. 36.13** Gale croûteuse chez un sujet de 14 ans infecté par le HTLV-1, par ailleurs asymptomatique

Coll. Dr A. Mahé, Libreville, Gabon



- 1 Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF *et al.* Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes from a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 1980; **77**:7415-7419.
- 2 Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1992; **117**:933-946.
- 3 Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; **353**:1951-1958.
- 4 Gessain A. Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. in : Höllsberg P, ed. Human T-cell lymphotropic virus type I. Chichester, England : Wiley & Sons Ltd; 1996. p. 33-64.
- 5 Plancoulaine S, Gessain A, Joubert M *et al.* Detection of a major gene predisposing to Human T Lymphotropic Virus Type I infection in children among an endemic population of African origin. *J Infect Dis* 2000; **182**:405-412.
- 6 Slattery JP, Franchini G, Gessain A. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. *Genome Res* 1999; **9**:525-540.
- 7 Mahieux R, Ibrahim F, Maucière P *et al.* Molecular epidemiology of 58 new African Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) strains : identification of a new and distinct HTLV-1 molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. *J Virol* 1997; **71**:1317-1333.
- 8 Meertens L, Rigoulet J, Maucière P *et al.* Molecular and phylogenetic analyses of 16 novel Simian T cell leukemia virus type 1 from Africa : close relationship of STLV-1 from *Allenopithecus nigroviridis* to HTLV-1 subtype B strains. *Virology* 2001; **287**:275-285.
- 9 Mahieux R, Gessain A. HTLV-1 and associated adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Rev Clin Exp Hematol* 2003; **7**:336-361.
- 10 Gessain A, Moulouguet I, Perrin P *et al.* Cutaneous type of adult T-cell leukemia/lymphoma in a French West Indian woman : clonal rearrangement of T-cell receptor beta and gamma genes and monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in the skin infiltrate. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**:994-1000.
- 11 Fouchard N, Mahé A, Huerre M *et al.* Cutaneous T cell lymphomas : mycosis fungoides, Sezary syndrome and HTLV-I-associated adult T cell leukaemia (ATL) in Mali, West Africa : a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leukemia* 1998; **12**:578-585.
- 12 Mahé A, Gessain A, Huerre M *et al.* Leucémie/lymphome T de l'adulte associée au virus HTLV-I chez un africain séropositif pour le VIH 2. *Ann Dermatol Venerol* 1994; **121**:704-709.
- 13 Shimoyama M, and members of the Lymphoma Study group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* 1991; **79**:428-437.
- 14 Shimauchi T, Hirokawa Y, Tokura Y. Purpuric adult T-cell leukemia/lymphoma : expansion of unusual CD4/CD8 double-negative malignant T cells expressing CCR4 but bearing the cytotoxic molecule granzyme B. *Br J Dermatol* 2005; **152**:350-352.
- 15 Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M *et al.* Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Dermatology* 2003; **206**:157-160.
- 16 Ohtake N, Setoyama M, Fukumaru S, Kanzaki T. A case of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) with angiocentric and angiodestructive features. *J Dermatol* 1997; **24**:165-169.
- 17 Sugita K, Shimauchi T, Tokura Y. Chronic actinic dermatitis associated with adult T-cell leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**:S38-40.
- 18 Poiesz B, Dube D, Dube S *et al.* HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2000; **342**:930-936.
- 19 Fouchard N, Flageul B, Bagot M *et al.* Lack of evidence of HTLV-I/II infection in T CD8 malignant or reactive lymphoproliferative disorders in France : a serological and/or molecular study of 169 cases. *Leukemia* 1995; **9**:2087-2092.
- 20 Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R *et al.* Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection : an international study. *Br J Haematol* 1997; **98**:927-933.
- 21 Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y *et al.* New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol* 2004; **5**:664-672.
- 22 Bazarbachi A, Hermine O. Pathologie lymphoïde maligne liée au virus HTLV-I : aspects physiopathologiques et orientations thérapeutiques nouvelles. *Hematologie* 1996; **2**:312-320.
- 23 Besson C, Plumelle Y, Arnulf B *et al.* Leucémie/lymphome T de l'adulte. Aspects thérapeutiques. *Presse Med* 2001; **30**:243-245.
- 24 Hermine O, Bouscary D, Gessain A *et al.* Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alpha. *N Engl J Med* 1995; **332**:1749-1751.
- 25 Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol* 1966; **78**:93-100.
- 26 La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V *et al.* Infective dermatitis of Jamaican children : a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 1990; **336**:1345-1347.
- 27 Suite M, Jack N, Basdeo-Maharaj K *et al.* Infective dermatitis in Trinidad and Tobago. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; **10**:447.
- 28 Mahé A, Chollet-Martin S, Gessain A. HTLV-I-associated infective dermatitis. *Lancet* 1999; **354**:1386.
- 29 Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer* 1994; **57**:293.
- 30 Mahé A, Meertens L, Ly F *et al.* HTLV-1-associated Infective Dermatitis in Africa : a report of five cases from Senegal. *Br J Dermatol* 2004; **150**:958-965.
- 31 Oliveira M de F, Brites C, Ferraz N *et al.* Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis* 2005; **40**:e90-96.
- 32 La Grenade L. HTLV-I-associated infective dermatitis : past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; **13**:S46-9.
- 33 La Grenade L, Manns A, Fletcher V *et al.* Clinical, pathologic, and immunologic features of Human T-lymphotropic Virus type I-associated infective dermatitis in children. *Arch Dermatol* 1998; **134**:439-444.
- 34 Bittencourt AL, Oliveira M de F, Brites C *et al.* Histopathological and immunohistochemical studies of infective dermatitis associated with HTLV-I. *Eur J Dermatol* 2005; **15**:26-30.
- 35 Fischer A, Segal AW, Seger R, Weening RS. The management of chronic granulomatous disease. *Eur J Pediatr* 1993; **152**:896-899.
- 36 Hanchard B, La Grenade L, Carberry C *et al.* Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet* 1991; **338**:1593-1594.
- 37 Primo JRL, Brites C, de Oliveira MFSP *et al.* Infective dermatitis and human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in childhood and adolescence. *Clin Infect Dis* 2005; **41**:535-541.
- 38 Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A *et al.* High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* 2000; **19**:4954-4960.
- 39 Tajima K, Takazaki T, Ito M *et al.* Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; **10**:285.
- 40 del Giudice P, Sainte Marie D, Gerard Y *et al.* Is crusted (Norwegian) scabies a marker of adult T cell leukemia /lymphoma in Human T lymphotropic virus type-I seropositive patients ? *J Infect Dis* 1997; **176**:1090-1092.
- 41 Lenzi MF, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL *et al.* Dermatological findings of human T lymphotro-



pic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2003 ; **36**:507-513.

**42** Milagres SP, Sanches JA Jr, Milagres AC, Valente NY. Histopathological and immunohistochemical assessment of acquired ichthyosis in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Br J Dermatol* 2003 ; **149**:776-781.

**43** Araujo AQC, Andrada-Serpa MJ, Paulo-Filho TA *et al.* Folliculitis decalvans and human T cell lymphotropic virus type I-associated mye-

lopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 1995 ; **20**:696-699.

**44** Nishimura M, Takano-Nishimura Y, Yano I *et al.* Necrobiotic xanthogranuloma in a human T-lymphotropic virus type 1 carrier. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **27**:886-889.

**45** Gonçalves DU, Martins Guedes AC, Carneiro Proietti ABDF *et al.* Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for Human T cell lymphotropic virus type-I. *Am J Trop Med Hyg* 2003 ; **68**:562-565.

**46** Ozden S, Cochet M, Mikol J *et al.* Direct

evidence for a chronic CD8<sup>+</sup>-T-cell-mediated immune reaction to tax within the muscle of a human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1-infected patient with sporadic inclusion body myositis. *J Virol* 2004 ; **78**:10320-10327.

**47** Buggage RR. Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2003 ; **14**:420-425.

**48** Calattini S, Chevalier SA, Duprez R *et al.* Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2005 ; **2**:30.



# 37

## Infections fongiques systémiques

Jacqueline Chevrant-Breton, Sylviane Chevrier

### Classification des mycoses pathogènes et opportunistes 37-2

Moisissures à filaments septés 37-3

Moisissures à filaments aseptés 37-3

### Formes cliniques des mycoses systémiques 37-3

Candidoses 37-4

Aspergillose 37-4

Cryptococcose 37-5

Mucormycose 37-5

Fusarioses 37-5

Trichosporonoses 37-6

Malessezia 37-6

### Autres agents fongiques opportunistes 37-6

### Mycoses tropicales d'importation à champignons dimorphes 37-7

Pénicilliose 37-7

Histoplasmoses 37-7

Blastomycose 37-8

Coccidioidomycose due à *Coccidioides immitis* 37-8

Paracoccidioidomycose 37-8

Sporotrichose 37-9

### Références 37-9

Les mycoses systémiques sont liées soit à des champignons pathogènes (certains très rares en Europe de l'Ouest<sup>1</sup>) soit à des champignons opportunistes de plus en plus nombreux. Ces derniers constituent une complication de plus en plus fréquente et redoutable des patients :

- porteurs d'affections débilantes : diabète, cirrhose, grande prématurité, dermatoses étendues, brûlures, traitements au long cours par corticoïdes, antibiotiques ou radiothérapie, nouveau-nés, grands prématurés ;
- les immunodéprimés essentiellement hémopathes, cancéreux, sidéens, transplantés d'organe ou de moelle ou, plus rarement, les enfants atteints de déficits immunitaires congénitaux complexes ou acquis sélectifs (lymphopénie CD4)<sup>2-7</sup>.

Cependant des sujets apparemment immunocompétents sont parfois atteints<sup>8</sup>.

Les signes cutanés sont un point d'appel inconstant, souvent aspécifique parmi les autres infections cutanées et d'un champignon à l'autre (tableau 37.1), mais de grande valeur diagnostique car d'accès facile à la culture de surface et/ou biopsique permettant ainsi l'identification du champignon, critère quasi unique du diagnostic. Il peut parfois exister deux agents fongiques voire un germe associé au sein d'une lésion, ou chez un même patient.

La découverte d'un agent fongique soulève plusieurs questions<sup>9-13</sup> :

- sa pathogénicité déjà connue ou son caractère contaminant, opportuniste devenant pathogène sur un terrain favorable, éventuellement nosocomial responsable d'infections en série ; plus le champignon est opportuniste,

plus les critères de sa pathogénicité doivent être sévères (confirmation sur plusieurs prélèvements éventuellement concentrés<sup>9</sup> et à des sites différents et sur coupe histologique) ;

- son origine souvent ubiquitaire, son mode d'entrée (le plus souvent respiratoire) mais parfois au niveau d'une brèche cutanée ou muqueuse, d'un onyxis préexistant méconnu, d'un point de ponction, cathéter, d'un sparadrap. La dissémination est en général hématogène, plus rarement lymphatique ;
- son extension, locorégionale, éventuellement disséminée uniquement à la peau ou au contraire systémique aux viscères, au système nerveux, à l'os, détectée surtout par l'imagerie médicale ;
- la signification de la ou des lésions cutanées : rarement primitives et plus volontiers uniques, elles sont souvent métastatiques et en général multiples, mais une forme précoce peut-être isolée ;
- le diagnostic repose sur l'identification mycologique. De nouvelles techniques moléculaires par *polymerase chain reaction* (PCR), hybridation *in situ* (sur coupes paraffinées)<sup>10</sup> permettent des diagnostics très rapides notamment dans l'infection à champignons dimorphes. La fongémie est inconstante et peu fiable. Les sérologies sont en général décevantes chez l'immunodéprimé, la détection d'antigènes possible dans quelques cas (cryptococcose, aspergillose) ;
- le pronostic grave est lié à l'importance et la nature de l'immunosuppression, à son caractère aiguë ou chronique mais aussi à la nature du champignon, à son degré

**Tableau 37.1** Symptômes dermatologiques des infections opportunistes et leurs agents étiologiques chez les patients immuno-déprimés (d'après Wolfson *et al.* et Kaye *et al.*, modifiés in Chevrant-Breton <sup>6</sup>)

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Abcès</b>                             | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Chaetoconidium</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Fusarium solani</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Microsporum canis</i>                                                                                                       |
| <b>Cellulite</b>                         | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Paecilomyces lilacinus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Prototheca</i> spp.                                                                                                                                                                    |
| <b>Ecthyma gangrenosum</b>               | <i>Candida</i> spp., <i>Mucoraceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et autres bacilles à Gram négatif, <i>Scedosporium (apiospermum-inflatum)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Macules érythémateuses</b>            | <i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucoraceae</i> , <i>H. capsulatum</i> , VIH : primo-infection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Lésions hémorragiques</b>             | <i>A. alternata</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>Trichosporon (beigelii) asahi</i>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Papules, nodules</b>                  | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Colletotrichum</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>H. capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. tuberculosis (miliaire)</i> , <i>M. chelonei</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>Prototheca</i> spp., <i>T. beigelii</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Rochalimea</i> |
| <b>Plaques</b>                           | <i>A. alternata</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Prototheca</i> spp., <i>Coccidioides immitis</i> , <i>H. capsulatum</i>                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Pustules</b>                          | <i>Aspergillus</i> spp., <i>C. neoformans</i> , <i>Fusarium</i> spp., <i>H. capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>Prototheca</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Nodules sous-cutanés, panniculite</b> | <i>Candida</i> spp., <i>Chaetoconidium</i> , <i>Fusarium solani</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. chelonei</i> , <i>M. malmoeense</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Scytalidium hyalinum</i>                                                                       |
| <b>Kystes</b>                            | <i>Exophiala janselmei</i> , <i>E. spinifera</i> , <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Bulles vésicules</b>                  | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>C. neoformans</i> , herpès simplex, herpès zoster, <i>Mucoraceae</i> , <i>Prototheca</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ulcères</b>                           | <i>Candida</i> spp., <i>H. capsulatum</i> , <i>Cytomegalovirus</i> , <i>Rhizopus</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Lésions verruco-kératosiques</b>      | <i>Alternaria</i> spp., <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Exophiala</i> spp., <i>Papilloma virus</i> , scabiose                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Pseudo-molluscum contagiosum</b>      | <i>Cryptococcus</i> , <i>Penicillium marneffeii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Lésions angiomatoïdes</b>             | <i>Bartonella (Rochalimea)</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> (pseudo-Kaposi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Dissémination sporotrichoïde</b>      | sporotrichose, mycobactériose-fusariose, histoplasmose, coccidioïdomycose, nocardiose, blastomycose, leishmaniose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Les mycoses apparaissent en couleur dans ce tableau.

de dissémination : 6 % de survie lors de dissémination multiviscérale, 20 % lors d'atteinte d'un seul organe, 33 % lors d'atteintes cutanées et 60 % lors de fongémie isolée. Il dépend aussi de l'agent fongique, atteignant 85 % d'échec thérapeutique dans les aspergillooses infantiles <sup>11</sup>.

- le traitement curatif souvent aléatoire et agressif est parfois empirique en l'absence d'identification précoce du champignon éventuellement guidé par un antifongogramme, encore peu pratiqué ; il doit être prolongé parfois très longtemps en prévention des rechutes ; de nouvelles molécules apparaissent sur le marché (nouveaux azolés, échinocandins (tableau 37.2) qui semblent prometteurs, seul ou en association <sup>11</sup>. L'immunothérapie, notamment la correction de la neutropénie au besoin par facteur de croissance, est dans tous les cas nécessaire à la guérison <sup>12</sup> :
- la prévention des mycoses, de leur diffusion systémique doit être rigoureuse <sup>13</sup> :
  - individuelle par la restauration du déficit immunitaire, la correction d'une neutropénie (facteur de

croissance), l'équilibration d'un diabète, la protection de la barrière cutanée (cicatrisation des plaies, suppression des pansements occlusifs, ablation des cathéters), digestive (restauration de la muqueuse, utilisation d'aliments stériles, traitement préventif des mycoses endogènes notamment candidosiques des sidéens ou au cours des aspergillooses) ;

- collective : prévention des portages des mains, décontamination de solutions d'hygiène ou de soins, du matériel d'exploration (exemple : endoscopes) ; utilisation de plateau de soin individuel de monodose de matériel à usage unique, prévention des disséminations aériennes (lors de travaux de destruction et de rénovation des bâtiments hospitaliers).



### Classification des mycoses pathogènes et opportunistes

Elle est fondée essentiellement sur leur aspect morphologique à l'examen direct et en culture ; d'autres techniques



Tableau 37.2 Les nouveaux médicaments antifongiques

| DCI                   | Indications                                                                                                                                                                                 | Voie (dosage adultes)                                                                                    | Effets secondaires                                                                                                                 |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Voriconazole</b>   | Aspergillose invasive<br>Candidose œsophagienne<br>Fusariose-scedosporioses réfractaires                                                                                                    | Intraveineuse : 6 mg/kg (12 h J1, puis 4 mg/kg/2/j)<br><i>Per os</i> 400 mg/12 h J1, puis 200 à 300 mg/j | — Hépatiques (anomalies biologiques)<br>— Visuels<br>— Rash, photosensibilité<br>— Interactions médicamenteuses (cytochrome P 450) |
| <b>Posaconazole</b>   | Aspergillose-fusariose<br>Zygomycose<br>En cas d'échec ou d'intolérance avec traitement classique                                                                                           | <i>Per os</i> 200 mg × 4/j ou 400 mg × 2/j                                                               | — Interactions médicamenteuses (cyt P 450)<br>— Troubles gastro-intestinaux                                                        |
| <b>Caspofungine</b>   | Candidose systémique, septicémique, abcès, œsophagienne<br>Aspergillose invasive si échec ou intolérance aux traitements classiques<br>Traitement empirique (patient fébrile neutropénique) | Intraveineuse : 70 mg/j J1, 50 mg/j ensuite                                                              | — Fièvre<br>— Céphalées<br>— Troubles gastro-intestinaux<br>— Anémie<br>— Anomalies hépatiques                                     |
| <b>Micafungine</b>    | Candidose œsophagienne<br>Candidose : traitement prophylactique des greffes de moelle                                                                                                       | Intraveineuse : 50 à 150 mg/j                                                                            | — Hépatique (anomalies biologiques)                                                                                                |
| <b>Anidulafungine</b> | Candidose œsophagienne (soumis à la <i>Food and drug administration</i> )                                                                                                                   | Intraveineuse : 100 à 200 mg puis 50 à 100 mg/j                                                          | — Phlébite<br>— Fièvre<br>— Céphalées<br>— Nausées<br>— Éruption cutanée                                                           |

complémentaires sont de plus en plus utilisées (étude enzymatique, anticorps monoclonaux, PCR) technique d'hybridation in situ<sup>10</sup>.

- les levures : organismes unicellulaires à multiplication asexuée par bourgeonnement (*Candida*, essentiellement mais aussi *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia*, *Saccharomyces*).
- les moisissures ont des hyphes (filaments) à multiplication asexuée par production de spore et fragmentation des hyphes ; on en distingue deux types.

#### Moisissures à filaments septés

On distingue :

- les filaments hyalins comprenant :
  - *Aspergillus* (fig. 37.1) et autres hyalohyphomycoses (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Scopulariopsis*)...
  - les dermatophytes : *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* ;
- les champignons dimorphes : *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei*, *Coccidioides immitis*, *Sporothrix schenckii* ;
- les dematiaceae à filaments bruns : *Alternaria*, *Exophiala*, *Bipolaris*, etc.

#### Moisissures à filaments aseptés

Par exemple citons la classe des zygomycètes responsable des mucormycoses (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*)...  
Le nombre de moisissures pathogènes augmente rapidement (tableau 37.3) chez l'immunodéprimé.



### Formes cliniques des mycoses systémiques

En France, candidoses, aspergilloses et cryptococcoses représentent plus de 90 % des cas de mycoses systémiques. Chez les greffés, *Candida*, *Aspergillus* et mucorales constituent 80 % des mycoses profondes. *Candida albicans* est responsable de près de 50 % des cas. D'autres agents opportunistes de plus en plus nombreux et variés sont apparus ces vingt dernières années tels *Fusarium*, *Trichosporon*, *Scedosporium*, et le groupe des dématies et des mucormycoses. D'autres affections plus rares sont liées à des mycoses profondes, rares en Europe, de plus en plus rencontrées grâce aux voyages fréquents ; parfois anciennes, inapparentes

Tableau 37.3 Principaux champignons opportunistes

| Dematiaceae pathogènes           | Hyalohyphomycetes pathogènes |                       |
|----------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| <i>Alternaria species</i>        | <i>Acremonium</i>            | <i>Myriodontium</i>   |
| <i>Bipolaris species</i>         | <i>Aphanoascus</i>           | <i>Neocosmospora</i>  |
| <i>Cladophialophora bantania</i> | <i>Arthrographis</i>         | <i>Onychocola</i>     |
| <i>Curvularia species</i>        | <i>Aspergillus</i>           | <i>Ovadendron</i>     |
| <i>Exophiala species</i>         | <i>Beauveria</i>             | <i>Paecilomyces</i>   |
| <i>Fonsecaea pedrosoi</i>        | <i>Chrysosporium</i>         | <i>Penicillium</i>    |
| <i>Madurella species</i>         | <i>Coniothyrium</i>          | <i>Scedosporium</i>   |
| <i>Phialophora species</i>       | <i>Emmonsia</i>              | <i>Scopulariopsis</i> |
| <i>Ramichloridium mackenziei</i> | <i>Engyodontium</i>          | <i>Sporothrix</i>     |
| <i>Scedosporium prolificans</i>  | <i>Gibberella</i>            | <i>Trichoderma</i>    |
| <i>Scytalidium dimidiatum</i>    | <i>Gymnascella</i>           | <i>Verticillium</i>   |
| <i>Wangiella dermatitidis</i>    | <i>Fusarium</i>              |                       |
|                                  | <i>Microascus</i>            |                       |

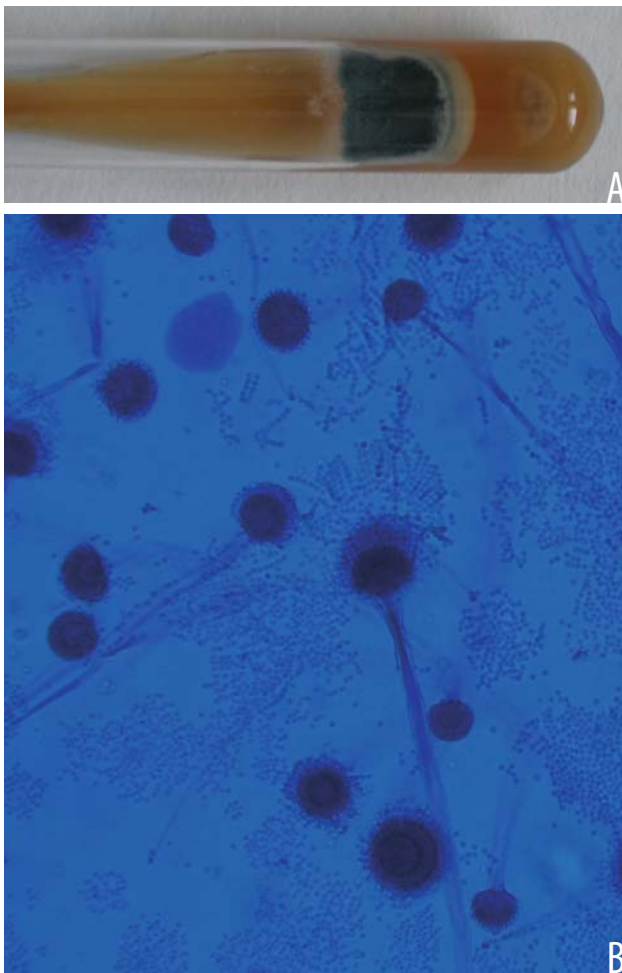


**Fig. 37.1** Exemples d'une moisissure à filaments septés : *Aspergillus fumigatus*. A. Aspects macroscopiques en culture. B. Aspects morphologiques à l'examen direct en microscopie optique

en pays d'endémie, elles sont souvent réactivées par une pathologie ou un traitement immunosuppresseur.

### Candidoses

Les candidoses sont les plus fréquentes : de 9 à 25 % d'atteintes des sujets greffés de moelle, 20 % des greffés de foie. Si l'espèce *Candida albicans* reste la plus fréquente (40 à 50 %) *Candida glabrata*, *parapsilosis*, *tropicalis* sont aussi responsables de formes disséminées et plus rarement, *Candida krusei*.

La **septicémie candidosique** s'exprime parfois par des nodules, papules, un ecthyma gangreneux en plaques uniques ou multiples, parfois verruqueuses qui témoignent de lésions locales ou régionales. Les formes aiguës disséminées donnent un tableau de purpura fulminans avec coagulopathie de choc. La triade fièvre, myalgies et la présence de lésions cutanées disséminées érythémato-maculopapuleuses, parfois pustuleuses au centre, légèrement purpuriques, associées à la présence d'exsudats cotonneux blanchâtres rétinien, signent la septicémie.

Le diagnostic est difficile car la fongémie n'est présente que dans 30 à 50 % des cas malgré l'amélioration des tech-

niques de culture. La biopsie cutanée et/ou hépatique ou musculaire avec mise en culture permet l'identification mycologique. Les tests sérologiques sont peu utilisés et l'objet de discussions. Un test récent urinaire le rapport D/L arabinitol pourrait aider à différencier les formes invasives et non invasives. Le bilan est complété par une échographie cardiaque et si besoin un scanner abdominal.

Le traitement doit être précoce souvent empirique, débuté avant la découverte de la fongémie, ou chez tout patient fébrile résistant à un traitement antibiotique. Après essai du fluconazole, l'amphotéricine B (0,5 à 1 mg/kg/j) est la référence ou l'amphotéricine B liposomale (caspofungine) en cas d'insuffisance rénale. Le kétoconazole est moins efficace, le 5 FC ou Ancotil est d'efficacité incertaine. Le nouveau triazolé type voriconazole est actif sur certains *Candida* résistant au fluconazole. Le retrait du cathéter suspect est indispensable.

Le pronostic est très réservé, meilleur chez les sujets non soumis à une antibioprophylaxie antifongique.

La prévention est à discuter essentiellement en cas de neutropénie extrême et supérieure à 1 semaine parfois après greffe et/ou corticothérapie à haute dose, enfin chez le sidéen. On utilise essentiellement le fluconazole 200 mg/j. Les **folliculites à *Candida***, extensives, notamment de la barbe et du scalp, des héroïnomanes, des sidéens sont parfois associées à une fongémie et une dissémination profonde notamment oculaire et ostéoarticulaire.

La **dermatite fongique invasive du grand prématuré** (inférieur à 1 000 g) reconnue depuis 1991 se différencie de la candidose pustuleuse disséminée congénitale néonatale du nouveau-né à terme, souvent précoce (avant 24 heures) et spontanément résolutive en général : la dermatite fongique invasive se développe plus tardivement sous la forme de lésions érythémato-érosives croûteuses et disséminées. Elle peut être liée à *Candida albicans*, mais est en fait peu spécifique et liée également à *Aspergillus*, *Trichosporon beigelii*, *Curvularia*, *Malassezia furfur*. Le *Candida* est responsable de formes disséminées dans 69 % des cas ; on incrimine le rôle de la voie génitale basse, des corticoïdes en période post-natale, de l'hyperglycémie prolongée et d'une altération de la barrière cutanée par cathéter, de la pullulation intestinale<sup>14</sup>.

### Aspergillose

*Aspergillus fumigatus* et éventuellement *A. flavus* (exceptionnellement *A. ustus*) sont les plus fréquents (5 à 20 % des greffés de moelle, 6 % des greffés pulmonaires, 5 % greffés cardiaques, 2 % des greffés hépatiques moins de, 1 % des greffés rénaux) mais aussi chez des patients sous corticoïde. D'origine ubiquitaire, *Aspergillus* est souvent contracté dans les deux mois qui suivent la greffe et parfois d'origine nosocomiale (à l'occasion de travaux de restauration de bâtiments). La contamination se fait surtout par inhalation, plus rarement par une brèche cutanée au niveau d'un cathéter. Une sinusite aspergillaire ou une aspergillose pulmonaire peuvent survenir parfois de façon silencieuse, puis une dissémination hématogène multiorgane (foie, rate, cerveau, tube digestif, rein, muscle).

Les lésions cutanées sont rarement primitives au point d'inoculation : érythème, induration, nécrose escarrotique. Dans les formes disséminées avec embols cutanés, la lésion est papulo-nodulaire, érythémateuse, parfois rapidement pustuleuse avec ulcération centrale <sup>15</sup>.

Le diagnostic mycologique est parfois fait à l'examen direct au niveau de prélèvements nasopharyngés, de crachats, et de lésions cutanées (hyphes septés à angle aigu) ; les hémocultures sont souvent négatives, la sérologie est peu fiable ; la positivité de l'antigénémie aspergillaire signe l'invasion et doit être contrôlée 2 fois par semaine chez l'immunodéprimé sévère.

Le traitement curatif de première intention fait appel au voriconazole (6 mg/kg toutes les 12 heures durant les premières 24 heures puis 4 mg/kg deux fois par jour avec un relais *per os* dès que possible 200 mg deux fois par jour). L'AmB à haute dose de 1,5 mg/kg/j éventuellement combinée à la 5FC est une alternative. L'itraconazole en relais à la dose de 400 à 800 mg/jour est discuté. Le voriconazole semble être maintenant le premier traitement de l'aspergillose. L'amphotéricine B en nébulisation intranasale a été proposée. Plus récemment, la Caspofungine et le Posaconazole ont été validés en traitement de seconde intention en cas d'aspergillose invasive réfractaire ou d'intolérance aux produits précédents. Un débridement chirurgical peut être nécessaire.

La prophylaxie est importante : décontamination locale, utilisation de flux laminaires, absence de plante ou de fleur dans l'entourage du patient, utilisation d'aliments uniquement cuits, précaution lors de chantiers de rénovation dans l'hôpital.

### Cryptococcose

De fréquence variable avec le type de déficit immunitaire et surtout liée à *Cryptococcus neoformans*, elle touche électivement les patients sidéens dans 5 à 12 % des cas mais également 1 à 26 % des greffés d'organes. Elle est très rare au cours des greffes de moelle. La contamination se fait par inhalation le plus souvent ; l'atteinte pulmonaire peut être silencieuse, la dissémination touche avec prédominance le système nerveux central (90 % de cas de méningite) <sup>16-18</sup>.

L'atteinte cutanée est assez rare (10 % des cas), exceptionnellement primitive <sup>18</sup> mais plus volontiers révélatrice d'une diffusion systémique, sous l'aspect de papulo-nodules de la face et du scalp et souvent à type de pseudo molluscum contagiosum papuleuse, avec ombilication centrale, chez le sujet VIH séropositif. D'autres formes cliniques variées existent : pustules, nodules, ulcères, lésions purpuriques, escarrotiques, granulome, gommages, cellulites <sup>17</sup>. Le diagnostic sur frottis ou biopsie est parfois rapide dès l'examen direct devant la présence de levures encapsulées à paroi épaisse, colorées par l'encre de chine ou par le mucicarmin. Il est confirmé par une pousse rapide en culture en 1 ou 2 jours. La découverte d'une antigénémie cryptococcique par agglutination au latex est quasi spécifique.



**Fig. 37.2** Lésions cutanées, papuleuses, nodulaires, nécrotiques (association de différents stades) d'une cuisse chez un patient immunodéprimé post-allogreffe de moelle au cours d'une fusariose

Le traitement classique par amphotéricine B et 5 FC reste le traitement de référence. Il est actuellement relayé ou remplacé par le fluconazole dans les formes peu sévères extraméningées.

Une aggravation paradoxale peut être le témoin d'un syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) et peut s'observer notamment chez les sidéens <sup>19</sup>, en moyenne trois mois après le début du traitement antirétroviral : fièvre méningite aseptique, adénopathies, réaction tissulaire granulomateuse contenant de rares éléments fongiques : la corticothérapie est en général nécessaire.

### Mucormycose

Appelée encore zygomycose ou phycomycose <sup>20</sup>, elle touche surtout les diabétiques acidocétosiques, les leucémiques, les transplantés d'organes et les sujets en profonde neutropénie. Elles entraînent souvent des atteintes rhinocérébrales et pulmonaires. Ces moisissures très ubiquitaires (*Rhizopus arrhizus*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*...) sont inhalées ou contaminent parfois une brèche cutanée, une brûlure, favorisées par la macération sous un pansement occlusif. Elles entraînent des lésions locorégionales, érosives, nécrotiques, ulcéreuses de la peau et des muqueuses oropharyngées. Dans les formes disséminées, le caractère angio-invasif est responsable de lésions escarrotiques, de cellulites gangréneuses, très délabrantes <sup>20</sup>, d'ulcères rebelles.

Le diagnostic est évoqué devant l'aspect d'hyphes larges, rubannés non septés souvent au sein d'une vascularite nécrosante.

Le traitement est souvent d'abord chirurgical : débridement, exérèse avec greffe associés à l'amphotéricine B, le posaconazole semble prometteur. Le pronostic est souvent léthale notamment dans les formes rhinocérébrales.

### Fusarioses

Elles sont liées surtout à *Fusarium solani* ; elles ont été rapportées dans plus de 100 cas d'immunodépression très profonde <sup>20,21</sup>.

Les lésions cutanées <sup>21</sup>, très fréquentes au cours de dissémination, ressemblent à celles des candidoses : papulo-





Coll. D. Bessis

**Fig. 37.3** Folliculite à *Malassezia* disséminée du tronc chez un patient traité par corticothérapie générale au long cours

nodules douloureux ou vésico-pustules d'évolution escarrotique (fig. 37.2), ou de type ecthyma, parfois en cocarde, s'associent à une fièvre résistante aux antibiotiques. La porte d'entrée est très souvent cutanée (plaie, cathéter, mais aussi onyxis, piqûre d'insecte... ou pulmonaire, voire intestinale).

Le diagnostic antémortem est fait dans moins de 30 % des cas par la fungémie et la culture de biopsie notamment cutanée.

Le pronostic reste très sombre. Le traitement exige d'abord la restauration de l'immunosuppression, de la neutropénie par les facteurs de croissance ; il associe amphotéricine B et/ou itraconazole et, plus récemment, le voriconazole. La prévention sérieuse de l'intégrité cutanée, la suppression des onyxis doit réduire le risque de fusariose.

#### Trichosporonoses

*Trichosporon asahi* (*beigelli*) le plus souvent en cause est responsable habituellement de la piedra blanche, et d'onychomycose.

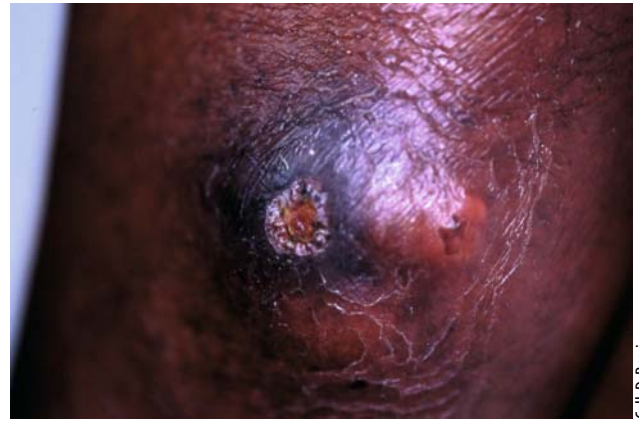
Les lésions cutanées<sup>22</sup> sont présentes dans plus de 33 % des cas dans les formes aiguës disséminées avec fungémie, d'évolution souvent fatale. Elles sont aspécifiques, papulo-vésiculo-croûteuses, nodulaires, parfois ulcéreuses ; cliniquement et histologiquement proches des candidoses. Leur diagnostic peut être fait par l'immuno-histochimie, les anticorps monoclonaux, et la culture.

Le traitement par amphotéricine B et (ou) azolés ou echinocandins n'est pas codifié. Le pronostic est sombre (70 % de décès) ; la régénération hématologique est nécessaire.

#### Malassezia

*Malassezia* est une levure lipophile dimorphe dont l'espèce *Malassezia furfur* présente sur la peau est la plus fréquente parmi 7 autres espèces. Des cas sporadiques de fungémies, de méningites et d'infections urinaires ont été signalés. Très lipophile, *Malassezia* dissémine chez l'immunodéprimé notamment après greffe de moelle, à la faveur de cathéters centraux, d'alimentation lipidique.

Une dermatite séborrhéique, des folliculites disséminées (fig. 37.3), un pityriasis versicolor sont souvent à l'origine



Coll. D. Bessis

**Fig. 37.4** Infection cutanée profonde de type phaeohyphomycose liée à *Pyrenochaeta romeroi* chez un patient atteint de lèpre

de la dissémination. Le traitement antifongique par amphotéricine B est peu efficace ; la suppression du cathéter d'alimentation lipidique est impérative.



#### Autres agents fongiques opportunistes

De nombreux autres agents fongiques opportunistes peuvent être responsables de lésions cutanées (fig. 37.4) au cours de dissémination (notamment chez le sujet sidéen)<sup>20,23,24</sup>. De rares agents fongiques semblent jusqu'à présent ne pas se compliquer de formes disséminées systémiques telles les *Alternaria*, mais la prudence reste de règle chez tout sujet immunodéprimé, imposant un bilan d'extension systémique, une identification précise de l'espèce en cause et de sa sensibilité aux antifongiques.

Les hyalohyphomycoses comprennent notamment :

- les scédosporioses liés surtout à *S. apiospermum*, et *S. prolificans* sont souvent liées à l'inhalation ou à l'inspiration<sup>20</sup> ;
- les acrémonioses (ou céphalosporioses) résistant à l'amphotéricine B ou 5FC, et sensibles au voriconazole et à la caspofungine ;
- les infections à *Paecilomyces* (*P. lilacinus*).

Les phaeohyphomycoses à champignons noirs ou dematiée<sup>23</sup> comprennent notamment :

- les alternarioses responsables de nombreuses lésions



Coll. Dr M. Dandurand, Nîmes

**Fig. 37.5** Lésions kératosiques, nodulaires et en plaques au cours d'une alternariose cutanée

cutanées parfois torpides nodulaires, kératosiques pseudo-tumorales (fig. 37.5) ou en plaques, infiltrées, ulcérations chroniques. Des localisations sinusiennes, pulmonaires sont possibles mais aucune dissémination systémique n'a été signalée ;

- les exophialoses notamment à *E. janselmei*, *E. spinifera* donnent souvent des lésions kystiques, abcédées loco-régionales ;
- *Curvularia lunata* est un nouvel agent fongique opportuniste<sup>24</sup> qui touche tous les âges, responsable de lésions cutanées, souvent d'inoculation, plus rarement de dissémination viscérale (pulmonaire, péritonéale, etc.) de pronostic sombre. Il est plus ou moins sensible à divers antifongiques.

## Mycoses tropicales d'importation à champignons dimorphes<sup>25-36</sup>

Liées à des champignons dimorphes (moisissures à 25 °C, levures à 37 °C à l'état parasitaire), elles sont en général systémiques à point de départ pulmonaire avec primo-infection inapparente si l'inoculum est faible et le sujet immunocompétent. Elles disséminent sur un mode aigu ou chronique ultérieurement, favorisée parfois par une pathologie ou un traitement immunosuppresseur. Elles sont plus fréquentes chez les immigrés, ou favorisées par les voyages en zone tropicale d'endémie, plus graves chez l'immunodéprimé. Elles ont une ressemblance clinique qui peut amener à méconnaître l'une d'entre elles<sup>26,28</sup>.

### Pénicilliose

*Penicillium marneffei* est surtout décrit dans le sud-est asiatique<sup>25,26</sup> (Thaïlande). La pénicilliose est 10 fois plus fréquente que l'histoplasmosse, notamment chez le sidéen. Elle entraîne des lésions cutanées disséminées (fig. 37.6), surtout à type de molluscum contagiosum de la tête et du thorax, associées, à une fièvre, un amaigrissement, des adénopathies, une hépatomégalie, une pneumopathie et une anémie.

### Histoplasmosse

Il existe 2 formes d'histoplasmosse<sup>1,26-29</sup>, d'aspect identique



**Fig. 37.6** Pénicilliose : lésions papulonécrotiques disséminées du tronc chez un patient atteint du SIDA

en culture, mais d'expression clinique différente pouvant simuler notamment une tuberculose.

— *Histoplasma capsulatum* (*H. var. duboisii*) « à grandes formes »

En Centre-Afrique, elle touche exceptionnellement le poumon, mais surtout le squelette, les ganglions, et la peau, rarement le foie et la rate. Les signes cutanés, très fréquents, parfois isolés, témoignent en général d'une forme disséminée, comportent des papules ou nodules dermo-hypodermiques, des abcès froids fistulisés, des ulcérations parfois au contact des lésions osseuses<sup>29</sup>. Le diagnostic est fait devant la découverte, au sein du pus ou d'un granulome à cellules géantes, de grandes levures (10 à 15 µm) encapsulées et grâce à la culture. Le traitement est chirurgical et médical (amphotéricine B et/ou azolés).

— *Histoplasma capsulatum* (*var. capsulatum*)

Il est très présent en Amérique. La porte d'entrée aérienne (spores du sol) explique une primo-infection pulmonaire souvent silencieuse, guérissant spontanément mais pouvant récidiver localement ou disséminer surtout en cas d'immunodépression. En Europe, des formes d'histoplasmoses révélatrices d'infection VIH<sup>28,29</sup> ont une forte expression cutanée dans plus de 50 % des cas, en général témoin d'une forme disséminée ou, très rarement, responsable d'une atteinte cutanée localisée isolée.

L'érythème noueux et/ou érythème polymorphe réactionnel peuvent accompagner une forme aiguë. Des ulcérations buccales douloureuses, à bord épais, peuvent survenir, accompagnées parfois de symptômes cutanés (5 % des cas de formes adultes) à type de papulo-nodules, pustules, granulomes, dermatite eczématiforme, érythrodermie, d'ulcération souvent périurificielles. Il existe de rares cas d'inoculation cutanée isolée, indolore, nodulaire ou ulcéreuse, avec lymphangite satellite (fig. 37.7).

Il existe fréquemment une atteinte hématopoïétique et une atteinte viscérale.

Le diagnostic est fait devant la positivité de l'IDR à l'histoplasmine et la présence d'*H. capsulatum* intracytoplasmique au sein d'un granulome macrophagique (diamètre :

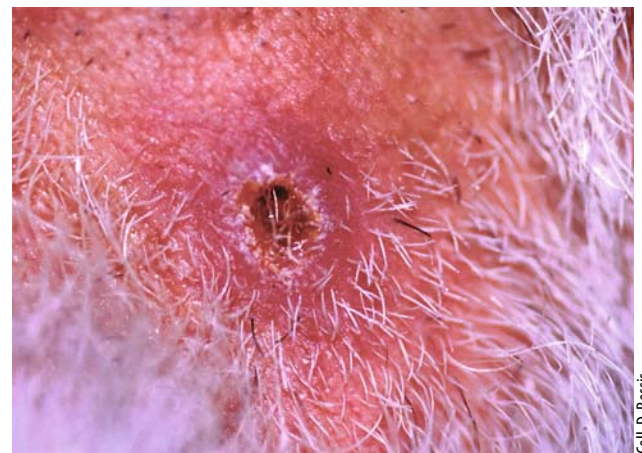
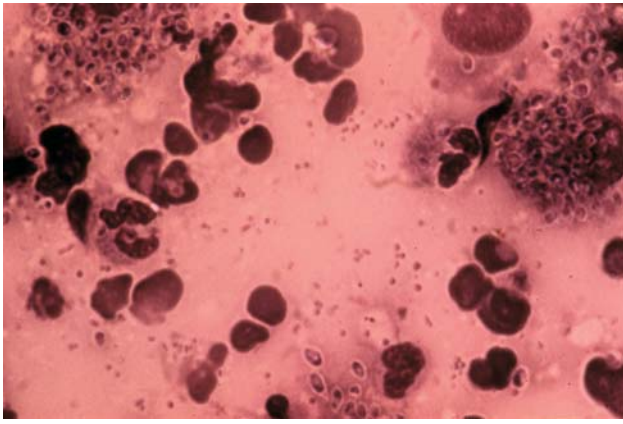


**Fig. 37.7** Nodule ulcéré et nécrotique d'une joue au cours d'une histoplasmosse à *Histoplasma capsulatum* (*var. capsulatum*) contractée en Amérique latine





Coll. Dr R. Pradinaud, Cayenne

**Fig. 37.8** *Histoplasma capsulatum* : infection intracytoplasmique au sein de macrophages

2 à 5  $\mu\text{m}$ ) (fig. 37.8). Il est confirmé par la culture, notamment de biopsie cutanée, voire la PCR mais jamais par la sérologie ou l'antigénémie. Le décès survient dans la moitié des cas soit d'emblée soit secondairement après une rechute tardive. Comme pour la cryptococcose, l'histoplasmose est parfois réactivée au cours d'un SRI et comporte adénopathies, uvéite, arthrites et abcès hépatiques. Le traitement par itraconazole est nécessaire dans les formes disséminées.

#### Blastomycose

Liée à *Blastomyces dermatitidis* elle est présente dans le sud-est américain et l'Afrique<sup>27-30</sup>.

L'érythème noueux réactionnel peut être présent dans toutes les formes cliniques de la maladie. Les signes cutanés spécifiques quasi constants dans les formes disséminées sont des lésions indolores, variées, trompeuses : exanthème facial, des membres, papulo-nodules plus ou moins verruco-croûteux (fig. 37.9) en quelques mois entraînant des lésions dyschromiques cicatricielles, pustules avec ulcérations superficielles multiples. Il n'existe pas de lymphangite ni d'adénopathie. Des inoculations cutanées primitives rares sont possibles entraînant une lésion chancriforme, indolore. Le diagnostic est difficile. Les erreurs



Coll. Dr R. Pradinaud, Cayenne

**Fig. 37.9** Lésions papulonodulaires, verruco-croûteuse du visage au cours d'une blastomycose



Coll. Pr C. Pereira, Brésil

**Fig. 37.10** Lésions cutanées nodulaires du visage et du palais au cours d'une paracoccidioidomycose

diagnostiques sont très nombreuses notamment avec une sarcoïdose, une granulomatoses<sup>30</sup>. Le traitement comporte l'amphotéricine B dans les formes disséminées et des triazolés.

#### Coccidioidomycose due à *Coccidioides immitis*

C'est une mycose systémique rencontrée dans le sud-ouest des États-Unis et du Mexique<sup>31-33</sup>.

Après une primo-infection pulmonaire accompagnée d'un exanthème<sup>32</sup>, d'érythème noueux et/ou d'érythème polymorphe, la dissémination rare et souvent silencieuse, peut se faire à l'os, au système nerveux central ou à la peau sous forme de papulo-nodules, d'abcès, de lésions verruqueuses notamment au visage. Des lésions papulo-pustuleuses disséminées aiguës évoquent une diffusion systémique. Des cas de dermatoses réactionnelles, à type d'exanthème généralisé<sup>32</sup>, d'érythème polymorphe, d'érythème noueux, de dermatite granulomateuse interstitielle, et d'exceptionnels syndromes de Sweet<sup>33</sup> ont été rapportés. Le diagnostic est fait sur l'aspect histologique granulomateux, éosinophilique avec abcès et parfois thrombose contenant de très rares sphérules. Le traitement associe amphotéricine B et triazolés (itraconazole) ou des sulfamides.

#### Paracoccidioidomycose

Due à un champignon dimorphique<sup>27</sup> le *Paracoccidioides brasiliensis*, elle est endémique entre les latitudes 20 N et 35 S de l'Amérique latine, notamment au Brésil. La paracoccidioidomycose ou blastomycose sud-américaine de Lutz-Splendore-Almeida se transmet en zone forestière par voie aérienne.

La primo-infection est souvent silencieuse notamment chez l'enfant. Elle peut parfois s'exprimer par de la fièvre, un amaigrissement, des douleurs abdominales, une hépatosplénomégalie. Des atteintes pulmonaires sont fréquentes mais aussi, osseuses, génitales et du système nerveux. L'insuffisance corticosurrénalienne est fréquente (près de 50 %).



Les lésions cutanéomuqueuses sont polymorphes liées à une dissémination hémotogène ; elles sont acnéiformes, ou nodulaires ulcérées, végétantes, au visage, dans la sphère ORL (gingivales, linguales, palatines) (fig. 37.10). Des séquelles fibrosantes sont fréquentes notamment faciales. Le diagnostic est fait sur frottis ou biopsie cutanée devant l'aspect, à l'examen direct de levures encapsulées bourgeonnantes (aspect en roue de timonier) (évocateur de *P. brasiliensis*) ; la culture est lente en 2 à 4 semaines, et la sérologie (immunoblot) peut servir au suivi thérapeutique. Le traitement comporte l'itraconazole et/ou le kétoconazole de préférence aux sulfonamides, mais le cotrimoxazole 800 mg/j est efficace. Voriconazole et posiconazole sont à l'essai.

### Sporotrichose

La sporotrichose est présente dans tous les pays du monde, en majorité les zones tropicales. C'est une affection « bénigne » et localisée chez l'immunocompétent. *Sporothrix schenckii*, issu du sol, entraîne l'apparition de nodules sous-cutanés à tropisme lymphatique. Dans les formes disséminées, apanage de l'immunodéprimé, la sporotrichose s'étend à la peau sous forme de nodules parfois ulcéro-croûteux et douloureux<sup>34-36</sup> (fig. 37.11). Une dissémination pulmonaire, souvent par inhalation de conidies, ou héma-



Coll. Pr F. Rapelanoro Rabenja, Madagascar

**Fig. 37.11** Multiples nodules verruco-croûteux à disposition linéaire, suivant un trajet lymphatique, au cours d'une sporotrichose

togène, puis ostéoarticulaire et méningée, est possible, parfois fatale. Le diagnostic est confirmé par la biopsie cutanée dont l'aspect est parfois spécifique, ou trompeur granulomateux inflammatoire, polymorphe, et surtout la culture, parfois très lente pendant des mois. Le traitement est difficile et long surtout dans les formes disséminées nécessitant souvent l'amphotéricine B (limitée dans son emploi, en raison de néphrotoxicité) associée et/ou relayée par l'itraconazole.



- 1 Lupi O, Tyring SK, McGinnis MR. Tropical dermatology : fungal tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; **53**:931-951.
- 2 Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunistic are coming. *CID* 1996 ; **22** (suppl 2):S112-118.
- 3 Minamoto GY, Rosenberg As. Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Amer* 1997 ; **81**:381-409.
- 4 Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient : recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2006 ; **7**:31-43.
- 5 Warnock DW. Fungal complications of transplantation : diagnosis ; treatment and prevention. *J Antimicrob Chemother* 1995 ; **36** suppl B: 73-90.
- 6 Chevrant-Breton J. Dermatological aspect of opportunistic infections (virus and parasites excluded) in solid organ transplantation in : Eu-vrard S, Kanitakis J, Claudy A. Paris : John Libbey Eurotext ; 1998.
- 7 Antachopoulos C, Walsh TJ. New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005 ; **17**:78-87.
- 8 Charlier C, Lahoulou R, Dupont B. Mycoses systémiques du sujet apparemment immuno-compétent. *J Myc Med* 2005 ; **15**:22-32.
- 9 Denning DW, Avans EGV, Kibbler CC *et al.* Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 ; **16**:424-443.
- 10 Abbott JJ, Hamacher KL, Ahmed I. In situ hybridization in cutaneous deep fungal infections : a valuable diagnostic adjunct to fungal morphology and tissue cultures. *J Cutan Pathol* 2006 ; **33**:426-432.
- 11 Pannarat PS, Walsh TJ, Baker CJ. Advances in antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; **24**:921-922.
- 12 Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS. Immunotherapy for fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006 ; **15**:507-515.
- 13 Maertens J, Vrebois M, Boogaerts M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. *Eur J cancer Care* 2001 ; **10**:56-62.
- 14 Brenuchon C, Lebas D, Rakza T *et al.* La candidose cutanée invasive du grand prématuré, une forme clinique particulière de candidose systémique. *Ann Dermatol Venerol* 2006 ; **133**: 341-346.
- 15 Isaac M. Cutaneous aspergillosis. *Dermatol Clin* 1996 ; **14**:137-140.
- 16 Barfield L, Iacobelli D, Hashimoto K. Secondary cutaneous cryptococcosis : case report and review of 22 cases. *J Cutan Pathol* 1988 ; **15**: 385-392.
- 17 Dupond AS, Humbert P, Faivre B *et al.* Localisation cutanées septicémiques d'une cryptococose chez une greffée rénale. *Ann Dermatol Venerol* 1993 ; **120**:612-615.
- 18 Droicourt C, Adamski H, Arvieux C *et al.* Cryptococcoses cutanées primitives chez des patients transplantés à propos de deux observations. *Rev Med Interne* 2005 ; **26**:157-159.
- 19 Breton G, Dupont B. Syndromes de reconstitution immunologique au cours des mycoses systémiques chez les patients infectés par le VIH. *J Myc Med* 2005 ; **15**:77-92.
- 20 Nucci M. Emerging moulds : *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003 ; **16**:607-612.
- 21 Patoux-Pibouin M, Couatarmanach A, Le Gall F *et al.* Fusariose à *fusarium solani* chez un adolescent leucémique. *Ann Dermatol Venerol* 1992 ; **119**:377-380.
- 22 Piérard GE, Read D, Piérard-Franchimont C *et al.* Cutaneous manifestations in systemic trichosporonosis. *Clin Exp Dermatol* 1992 ; **17**: 79-82.
- 23 Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *J Chemother* 2003 ; **15** suppl 2:36-47.
- 24 Hocquette A, Grondin M, Bertout S, Mallié M. Les champignons des genres *acromonium*, *beauveria*, *chrysosporium*, *fusarium*, *onychocola*, *paecilomyces*, *penicillium*, *scedosporium*

et scopulariopsis responsables de hyalohyphomycoses. *J Mycol Méd* 2005 ; **15**:136-149.

**25** Ungpakorn R. Cutaneous manifestations of penicillium marneffeii infection. *Curr Opin Infect Dis* 2000 ; **13**:129-134.

**26** Mootsikapun P, Srikulbutr S. Histoplasmosis and penicilliosis : comparison of clinical features, laboratory findings and outcome. *Int J infect Dis* 2006 ; **10**:66-71.

**27** Bradsher RW. Histoplasmosis and blastomycosis. *CID* 1996 ; **22**:s102-111.

**28** Antinori S, Magni C, Nebuloni M *et al.* Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe : report of 4 cases an review of the literature. *Medicine* 2006 ; **85**:22-36.

**29** Couppie P, Roussel M, Thual N *et al.* His-

toplasme disséminée : forme ulcéreuse atypique chez un malade infecté par le VIH. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; **132**:133-135.

**30** Auger I, Gagné E, Alain J, Pelletier R. Cutaneous blastomycosis : a clue for reassessing the recent diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006 ; **142**:795-797.

**31** Quimby SR, Connolly SM, Winkelman RK, Smilack JD. Clinicopathologic spectrum of specific cutaneous lesions of disseminated coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **26**:79-85.

**32** Di Caudo DJ, Yiannias JA, Laman SD *et al.* The exanthem of acute pulmonary coccidioidomycosis. *Arch Dermatol* 2006 ; **142**:744-746.

**33** Di Caudo DJ, Ortiz KJ, Mengden SJ, Lim

KK. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) associated with pulmonary coccidioidomycosis. *Arch Dermatol* 2005 ; **141**:881-884.

**34** Ware AJ, Cockerell CJ, Skiest DJ, Kussmann HM. Disseminated sporotrichosis with extensive cutaneous involvement in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; **40**:350-355.

**35** Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the mycoses study group. Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2000 ; **30**:684-687.

**36** Yang DJ, MD, Krishnan RS, Guillen DR. Disseminated sporotrichosis mimicking sarcoidosis. *Int J of Dermatol* 2006 ; **45**:450-453.

# Infections sexuellement transmissibles : syphilis, urétrites et condylomes

David Farhi, Nicolas Dupin

## Syphilis 38-1

Microbiologie 38-1

Épidémiologie 38-1

Diagnostic 38-3

Syphilis congénitale 38-5

Prise en charge de la syphilis 38-6

## Urétrites 38-7

Épidémiologie 38-7

Diagnostic 38-8

Traitement 38-8

## Condylomes anogénitaux 38-9

Microbiologie 38-9

Épidémiologie 38-10

Diagnostic 38-10

Traitement 38-12

## Conclusion 38-12

## Références 38-12

Après un net recul de la gonococcie et de la syphilis dans les années 1985-1995, une résurgence de ces infections sexuellement transmissibles (IST), est observée depuis le début du XXI<sup>e</sup> siècle dans les pays industrialisés, et notamment en France. La prévalence du portage du Papillomavirus humain (PVH), difficile à estimer du fait du taux élevé de portage asymptomatique, semble rester à un niveau élevé dans la population de 15 à 35 ans et les condylomes représentent le premier motif de consultation dans les dispensaires antivenériens (Nicolas Dupin, données personnelles).

Le diagnostic positif des IST repose en routine sur des examens simples : TPHA-VDRL et/ou examen direct pour la syphilis ; culture bactériologique pour les gonococcies ; examen clinique seul pour les condylomes. L'important est de savoir les dépister devant un tableau clinique fruste ou atypique ou chez un sujet asymptomatique, notamment chez un patient à risque.

Le taux croissant des *Neisseria gonorrhoeae* résistants aux fluoroquinolones relègue cette classe d'antibiotiques à la seconde ligne du traitement empirique des gonococcies, derrière les céphalosporines de troisième génération et la spectinomycine. Le traitement de référence de la syphilis reste la pénicilline G parentérale depuis 60 ans. Contrairement à celui de la syphilis et des gonococcies, le traitement des condylomes ne fait pas encore l'objet d'un consensus, ce dont témoigne la multiplicité des options thérapeutiques dans cette IST.



## Syphilis

La syphilis est une IST chronique due à un spirochète, le *Treponema pallidum*. Rare dans les pays industrialisés jusqu'à la fin des années 1990, sa résurgence depuis l'année 2000 est confirmée en Europe et aux États-Unis.

### Microbiologie

Identifié en 1905 par Schaudinn et Hoffman, le *Treponema pallidum* est un bacille hélicoïdal aux spires régulières et aux extrémités effilées. Il appartient au genre *Treponema* qui comporte d'autres espèces pathogènes (celles responsables des tréponématoses endémiques : pian, bejel, pinta) et commensales.

Mesurant 5 à 15 µm de long, *Treponema pallidum* est animé d'un double mouvement : d'une part rotation autour de son axe longitudinal, d'autre part ondulation se propageant d'une extrémité à l'autre. Il n'est pas coloré par le Gram, mais fixe le Giemsa et la coloration de Vago (violet de méthyle). Ses caractéristiques morphologiques permettent d'identifier le genre *Treponema* par l'examen direct au microscope à fond noir ou après coloration argentique. Cependant, l'examen ne permet pas de distinguer entre les différentes espèces (pathogènes ou commensales) de *Treponema*. Par ailleurs, *Treponema pallidum* n'est pas cultivable. Enfin, il faut souligner l'existence d'espèces commensales de *Treponema* dans la cavité buccale, rendant ininterprétable l'examen direct dans cette localisation.

### Épidémiologie

**Origines** Dans le Barcelone de 1494 apparaissait une





Coll. D. Bessis

**Fig. 38.1** Chancres syphilitiques : ulcération génitale superficielle à fond propre ; les lésions papuleuses associées correspondent à des condylomes

épidémie caractérisée par la survenue de lésions génitales sexuellement transmissibles. Durant les guerres d'Italie (1494-1559), l'épidémie s'étendait en Italie, en France, en Suisse et en Allemagne. Au cours de son expansion en Europe, la syphilis prenait successivement le nom de « mal espagnol », « mal français », « mal napolitain »... au gré des chauvinismes. En 1530, la publication d'un poème de l'humaniste italien Girolamo Fracastoro, décrivant le mal dont était atteint le berger Syphilus, entérina définitivement le nom de la maladie. Des auteurs du XVI<sup>e</sup> siècle évoquaient une origine américaine de la syphilis, par l'intermédiaire des équipages de Christophe Colomb, sans qu'une preuve formelle n'ait pu être établie.

**En France** Durant l'après-Seconde Guerre mondiale, les grandes campagnes de traitements par la pénicilline permettaient de réduire d'un facteur 10 (de 40 à 3 pour 10<sup>5</sup> habitants) l'incidence de la syphilis précoce en France<sup>1</sup>. Alors que le nombre de cas annuels était inférieur à 40 dans les années 1990, une résurgence est observée depuis 2001 : 38 cas étaient notifiés en 2000, 207 en 2001, 418 en 2002,



Coll. Pr. J.-J. Guilhou, Montpellier

**Fig. 38.2** Chancres syphilitiques multiples : ulcérations anales superficielles bien limitées à fond propre



Coll. D. Bessis

**Fig. 38.3** Éruption érythémateuse, papuleuse diffuse du tronc au cours d'une syphilis secondaire

448 en 2003 et 400 en 2004.

Selon les récentes données de l'Institut de veille sanitaire (mise à jour : novembre 2005), sur les 1 511 cas déclarés entre 2000 et 2004, l'âge moyen était de 37 ans ; le sex-ratio H/F était de 24 ; 84 % étaient homosexuels masculins. La proportion de cas de syphilis associés à une co-infection par le VIH était de 61 % en 2000 *versus* 41 % en 2004.

Entre 2000 et 2003 : 70 % des patients étaient d'origine française ; environ 50 % des patients étaient co-infectés par le VIH, dont 71 % sous antirétroviraux ; les formes cliniques se répartissaient en 26 % de syphilis primaires, 42 % de syphilis secondaires et 32 % de syphilis latentes précoces<sup>2</sup>. En mai 2002, compte tenu de la recrudescence de cas de syphilis, un dépistage ciblé a été mis en place dans les centres de dépistage anonyme et gratuit à Paris. Cela a permis de montrer que 72 % des patients ayant des sérologies syphilitiques positives étaient asymptomatiques. Cela justifie la pratique régulière des tests (au moins une fois par an) chez les sujets à risque.

La fellation non protégée chez les homosexuels masculins, notamment avec des partenaires occasionnels, pourrait jouer un rôle important dans l'épidémie actuelle : aujourd'hui encore, de nombreux patients consultant dans les centres de dépistage pensent que cette pratique est à risque faible ou nul. De plus, depuis 2000, une fréquence accrue



**Fig. 38.4** Collerettes desquamatives périphériques de Biétt caractéristiques des syphilides papuleuses

des pénétrations anales non protégées parmi les homosexuels, plus particulièrement parmi ceux ayant de multiples partenaires et ceux infectés par le VIH, a été rapportée. Cela reflète la nécessité de campagnes d'information, de prévention et de dépistage.

**Dans le monde** Cette recrudescence de la syphilis est observée, depuis 2000, aussi bien en France que dans le reste de l'Europe, aux États-Unis et en Australie. En 1999, l'incidence annuelle mondiale était estimée par l'OMS à 12 millions de cas, dont 90 % dans les pays en voie de développement. L'OMS a fait de la prévention de la syphilis congénitale un objectif majeur dans les pays en voie de développement, où elle serait responsable de plus de 500 000 décès annuels<sup>3</sup>. L'objectif fixé est une réduction de deux tiers de la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, d'ici 2015<sup>4</sup>.

La récente épidémie observée dans l'ensemble de l'Europe, est caractérisée par de forts contrastes Est-Ouest. Schématiquement :

- en France, comme dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest (Irlande, Royaume-Uni...) et sur les côtes des États-Unis, l'épidémie prédomine chez les homosexuels masculins et les patients infectés par le VIH ;
- en Europe de l'Est et dans l'ex-URSS, l'épidémie est davantage liée à la prostitution (sex-ratio F/H d'environ 10) et à l'usage de drogues intraveineuses ;
- dans le sud des États-Unis, la syphilis atteint davantage des sujets hétérosexuels, en situation précaire, afro-américains ou hispaniques, avec une prédominance féminine (plus de 60 % des cas) et un lien fréquent avec la prostitution et la drogue (notamment le crack et la cocaïne).

### Diagnostic

**Histoire naturelle : classification historique et sémiologie** Depuis Ricord (1800-1889) l'histoire naturelle de la syphilis est décrite selon trois stades. Toutefois, aucun d'entre eux n'est constant et le stade tertiaire est actuellement rarissime dans les pays développés.

La *syphilis primaire* est liée à une diffusion bactérienne



**Fig. 38.5** Papules cuivrées érodées et pseudo-acnéiformes du visage au cours d'une syphilis secondaire

locorégionale lymphatique. Après une incubation d'environ 3 semaines, elle est caractérisée par la survenue du chancre, ulcération unique, superficielle, indurée, indolore, à fond propre (fig. 38.1). Cependant, il faut noter qu'aucune des caractéristiques précitées n'est constante et que le chancre syphilitique doit être évoqué devant toute ulcération muqueuse génitale, anale (fig. 38.2) ou oropharyngée. Le chancre est souvent méconnu, notamment en cas de localisation cervicovaginale, anale ou pharyngée. Il guérit spontanément en quelques semaines<sup>5</sup>. S'y associe une adénopathie satellite, d'apparition souvent décalée par rapport à celle du chancre, habituellement indolore, non inflammatoire et typiquement de grande taille (> 15 mm).

La *syphilis secondaire* est liée à une dissémination bactérienne systémique hémotogène<sup>4</sup>. On distingue classiquement deux « floraisons » successives. La *première floraison* survient généralement quelques semaines après le chancre. Elle est caractérisée par un exanthème roséoliforme, peu prurigineux, souvent discret. Elle peut passer inaperçue ou être confondue avec une virose ou une toxidermie. Trois à six mois après le chancre, survient la *deuxième floraison*, caractérisée par les « syphilides papuleuses » : lésions papuleuses (fig. 38.3), parfois cuivrées, lichénoïdes ou psoriasiformes, entourées d'une collerette desquamative périphérique, dite « de Biétt » (fig. 38.4). Les syphilides papuleuses peuvent siéger au visage (fig. 38.5), au tronc (fig. 38.6) ou — topographie évocatrice — aux extrémités palmo-plantaires (dans près de 30 % des cas) (fig. 38.7). Leur examen histologique, rarement réalisé, montrerait un infiltrat dermique riche en plasmocytes évocateur de syphilis. Peuvent s'y associer des lésions érosives muqueuses (syphilides érosives, plaques fauchées dépapillées linguales) (fig. 38.8), une polyadénopathie indolore, des arthralgies ou une fébricule<sup>6</sup>.





Coll. D. Bessis

**Fig. 38.6** Papules cuivrées du tronc au cours d'une syphilis secondaire

Des manifestations neurologiques (micro-abcès périostés — responsables de céphalées —, méningite, encéphalite, atteinte des paires crâniennes) ou d'autres complications viscérales (uvéite, hépatite, néphropathie...) doivent être recherchées.

La phase secondaire est suivie d'une *phase de latence* clinique, asymptomatique par définition, pouvant durer quelques mois à quelques années.

Dans environ 10 % des syphilis non traitées (cas rares), survient la *phase tertiaire*. Elle est caractérisée par la survenue d'un granulome épithélioïde et gigantomaculaire réactionnel au tréponème. La lésion clinique correspondante est désignée par le terme « gomme » (fig. 38.9). Celle-ci peut notamment se manifester par une neurosyphilis (méningite chronique et/ou syphilis vasculaire cérébrale), des complications cardiovasculaires (insuffisance et/ou anévrisme aortiques), des lésions hépatiques, rénales ou osseuses.

**Classification pragmatique** En raison d'une similitude de la prise en charge, du degré de contagiosité et du risque neurologique, il est d'usage de regrouper les différentes phases de la syphilis en deux catégories :

- le terme « syphilis précoce » regroupe les formes primaire, secondaire et latente de moins de 1 an, caractérisées par une forte contagiosité et un faible risque de séquelles neurologiques ;
- le terme « syphilis tardive » regroupe les formes latentes de plus d'un an et tertiaires, ayant en commun une faible contagiosité, mais un fort risque de séquelles neurologiques.

En pratique, l'ancienneté de syphilis latente étant difficile à préciser en l'absence — fréquente — d'une sérologie antérieure disponible, la prudence et le pragmatisme incitent à considérer les cas douteux comme des formes tardives.

**Diagnostic positif** L'examen direct au microscope à fond noir n'est contributif qu'en cas de lésions extrabuccales, en raison de la présence de spirochètes saprophytes dans la cavité buccale (voir § « Microbiologie »). En pratique, la majorité des diagnostics de syphilis reposent sur le TPHA et le VDRL (tableau 38.1). Le FTA est le plus souvent inutile. Le test de Nelson est désuet.

L'interprétation de la sérologie est simple si l'on retient trois règles :



A

Coll. Dr D. Bessis  
B

**Fig. 38.7** Lésions papuleuses brunâtres palmoplantaires caractéristiques d'une syphilis secondaire

- le VDRL n'est pas spécifique des tréponèmes : il présente surtout un intérêt pour la surveillance après traitement ;
- le TPHA et le FTA sont spécifiques du genre *Treponema*, mais pas de l'espèce *pallidum* : ces tests ne permettent pas de distinguer la syphilis des tréponématoses endémiques tropicales (pian, bégel, pinta) ;
- le FTA est positif vers le 7<sup>e</sup> jour du chancre ; le TPHA





**Fig. 38.8** Plaques fauchées décapillées du dos de la langue au cours d'une syphilis secondaire

vers le 10<sup>e</sup> ; le VDRL vers le 15<sup>e</sup>.

Schématiquement, le FTA présente un intérêt dans trois cas :

- syphilis primaire à un stade précoce : le FTA est le premier test sérologique à être positif ;
- syphilis congénitale : les IgM FTA ne traversent pas la barrière placentaire ;
- neurosyphilis : dans le LCR, le FTA serait plus sensible que le VDRL, mais en pratique on utilise le VDRL.

Dans les autres cas — majoritaires — le TPHA et le VDRL sont nécessaires et suffisants. En cas de forte suspicion clinique et de sérologie négative, il faut savoir répéter les tests après 1 à 2 semaines (tableau 38.1).



**Fig. 38.9** Gomme syphilitique : nodule dermohypodermique ulcéré

**Tableau 38.1** Interprétation du TPHA/VDRL

|                         | TPHA <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                     | TPHA <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>VDRL<sup>+</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Syphilis active après le 15<sup>e</sup> jour du chancre</li> <li>— Tréponématose (syphilitique ou endémique) récemment guérie</li> <li>— Tréponématose endémique active</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Absence de tréponématose (faux positif) : infections (bactériennes, virales ou parasitaires), maladies immunologiques (lupus, antiphospholipides, gammapathie monoclonale), néoplasies, grossesse</li> </ul> |
| <b>VDRL<sup>-</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Syphilis précoce (chancre à J10-J15) active</li> <li>— Tréponématose (syphilitique ou endémique) guérie</li> <li>— Syphilis tertiaire non traitée, après plusieurs années d'évolution (rarissime)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Absence de tréponématose</li> <li>— Syphilis récente, avant le 10<sup>e</sup> jour du chancre (inoculation &lt; 1 mois)</li> <li>— Syphilis traitée précocement et guérie</li> </ul>                         |

### Syphilis congénitale

**Transmission mère-enfant** Elle peut survenir tout au long de la grossesse (plus fréquemment après 16 semaines d'aménorrhée), pendant l'accouchement ou l'allaitement.

**Complications** Les complications de la syphilis congénitale dépendent de la date d'inoculation à l'enfant. La *syphilis anténatale* peut se compliquer de mort *in utero*, avortements, prématurité, retard de croissance ou d'anasarque fœtoplacentaire. La *syphilis néonatale* peut se manifester par une neurosyphilis, une hépatite, une néphrite, une cytopénie et une éruption cutanéomuqueuse (fig. 38.10). La *syphilis du nourrisson* peut se manifester par une neurosyphilis, une éruption cutanéomuqueuse et une ostéochondrite.

**Diagnostic positif** Selon la forme clinique et la date de survenue, le diagnostic repose sur la sérologie et/ou l'examen direct.

Par rapport au diagnostic chez l'adulte, deux particularités doivent être soulignées. D'une part l'interprétation des sérologies chez l'enfant doit tenir compte du passage des IgG maternelles à travers la barrière placentaire. D'autre part, le *Treponema pallidum* doit être recherché par l'examen direct au microscope à fond noir sur prélèvements de placenta et de cordon ombilical. La surveillance obstétricale repose sur l'échographie fœtale répétée tous les mois pendant le dernier trimestre, les anomalies constatées étant bien répertoriées.

**Prévention** En France, le dépistage de la syphilis doit être obligatoirement proposé en début de grossesse. Chez les mères à risque (immigrées, toxicomanes, prostituées, antécédent d'infection sexuellement transmissible), il doit être répété au troisième trimestre. La prévention de la syphilis congénitale repose sur le dépistage et le traitement précoce des mères atteintes.

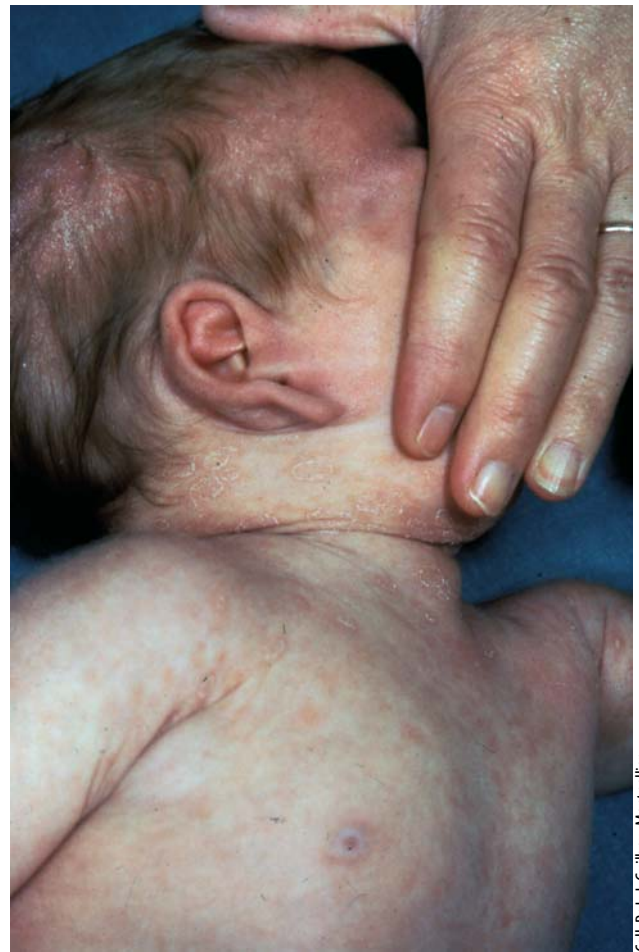
**Syphilis et VIH** Près de 50 % des syphilis précoces diagnostiquées dans les pays d'Europe de l'Ouest sont associées à une infection par le VIH. Une sérologie syphilitique

**Tableau 38.2** Traitement de la syphilis

| Indication                                                                                                                                                                          | Traitement                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Syphilis précoce en première intention                                                                                                                                              | BPG, une seule injection IM de 2,4 MU                                                                                                                                                                                       |
| Syphilis précoce avec allergie à la pénicilline en dehors du VIH                                                                                                                    | Doxycycline, 100 mg/12 h, pendant 14 jours. Dans le cadre du VIH, une désensibilisation est recommandée                                                                                                                     |
| Syphilis tardive, soit avec signes neurologiques ou ophtalmologiques, soit après échec d'un premier traitement, soit associée au VIH, soit tertiaire (même sans signe neurologique) | Hospitalisation et PL. En cas d'anomalie du LCR (neurosyphilis) : perfusion IV de pénicilline G, 20 mUI/j, pendant 10 à 15 jours                                                                                            |
| Syphilis tardive sans indication pour la PL ou avec PL normale                                                                                                                      | 3 injections IM de 2,4 mUI, à 1 semaine d'intervalle, de BPG                                                                                                                                                                |
| Neurosyphilis ou syphilis tardive, avec allergie à la pénicilline                                                                                                                   | Les cyclines ne sont pas recommandées et une désensibilisation à la pénicilline doit être réalisée en milieu hospitalier                                                                                                    |
| Grossesse                                                                                                                                                                           | Seule la pénicilline est autorisée. En cas d'allergie, une désensibilisation sera réalisée. Syphilis précoce : certains auteurs (pas de consensus) recommandent 2 injections IM de 2,4 mUI de BPG, à 1 semaine d'intervalle |
| Syphilis néonatale                                                                                                                                                                  | Pénicilline G, IV, 150 000 UI/kg/j, pendant 10-15 jours                                                                                                                                                                     |

PL : ponction lombaire BPG : benzathine-pénicilline G LCR : liquide céphalo-rachidien mUI : million d'unités internationales

biannuelle est recommandée chez les patients infectés par le VIH. L'infection par le VIH ne modifie pas significativement la présentation clinique de la syphilis précoce. Néanmoins, il faut souligner la fréquence accrue des chancres multiples lors de la syphilis primaire et de la persistance du chancre lors de l'éruption de la syphilis secondaire. L'interprétation de la sérologie est identique en cas de co-infection par le VIH. Toutefois, une augmentation du risque de faux positif (absence de syphilis et VDRL<sup>+</sup>/TPHA<sup>-</sup>) et des authentiques syphilis avec des sérologies négatives ont été rapportées. Dans ces cas — rares —, la recherche du tréponème dans les lésions par amplification génomique (PCR) ou par immunohistochimie peut être utile. La pratique d'une ponction lombaire au cours de la syphilis précoce n'est pas justifiée chez les patients infectés par le VIH. En revanche, l'attitude en cas de syphilis latente tardive n'est pas consensuelle. Pour certains, elle est systématiquement justifiée en s'aidant éventuellement du titre du VDRL et du taux de CD4 (< 350/mm<sup>3</sup>). Pour d'autres, le traitement est identique à celui des sujets non infectés par le VIH suivi d'une surveillance clinique et sérologique stricte. La courbe de décroissance du taux de VDRL — critère biologique principal de guérison — est identique en cas d'infection par



Coll. Pr J.-J. Guilhou, Montpellier

**Fig. 38.10** Éruption généralisée papuleuse, érythémateuse avec collerettes périphériques au cours d'une syphilis congénitale

le VIH : l'indication à répéter le traitement repose sur les mêmes arguments qu'en l'absence d'infection par le VIH.

#### Prise en charge de la syphilis

La pénicilline G, constamment efficace, reste le traitement de première ligne depuis environ 60 ans. En raison de la lenteur du cycle de multiplication du *Treponema pallidum* et de la nécessité d'assurer une bonne observance par une injection unique, les pénicillines retard sont privilégiées : la molécule de référence est la benzathine-pénicilline G. Les recommandations thérapeutiques actuelles<sup>7</sup> sont résumées dans le [tableau 38.2](#). Des échecs cliniques associés à des mutations responsables de résistance ont été rapportés dans des syphilis précoces avec l'azithromycine, qui ne doit pas être recommandée. L'efficacité est jugée sur la disparition des signes cliniques et sur le VDRL quantitatif. Schématiquement : après traitement, le VDRL est négatif en 1 an dans la syphilis primaire et en 2 ans dans la syphilis secondaire. On contrôlera le VDRL quantitatif à 3, 6, 12 et 24 mois. Normalement, dans une syphilis précoce, le taux du VDRL doit être diminué par un facteur 16 (4 dilutions) à 6 mois. Une absence de diminution du VDRL à 1 an a été rapportée chez 15 % des patients, malgré un traitement bien conduit et la résolution des signes cliniques<sup>8</sup>. En cas de réascension

**Tableau 38.3** Principales caractéristiques des urétrites à gonocoques et à *Chlamydia trachomatis*

|                                         | <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                                                  | <i>Chlamydia trachomatis</i>                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prévalence dans les urétrites en France | 10 %                                                                                                          | 20-30 %                                                                                                                                                                                                       |
| Incubation                              | 2-5 jours                                                                                                     | Plusieurs semaines                                                                                                                                                                                            |
| Écoulement                              | 90 % (purulent)                                                                                               | 40-50 % (clair)                                                                                                                                                                                               |
| Cervicite                               | Oui                                                                                                           | Oui                                                                                                                                                                                                           |
| Portage asymptomatique                  | Exceptionnel à l'urètre<br>Plus fréquent pharynx et anus                                                      | Au moins 10 % à l'urètre                                                                                                                                                                                      |
| Complications                           | Prostatite, orchi-épididymite, septicémie avec signes cutanés et arthrites septiques<br>Salpingite rare       | Prostatite, orchi-épididymite<br>Arthrite réactionnelle<br>Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter<br>Kératoconjonctivite<br>Salpingite ++<br>Stérilité tubaire +++<br>GEU ++<br>Algies pelviennes inflammatoires |
| Transmission néonatale                  | Oui : rare conjonctivite purulente                                                                            | Oui : conjonctivite, pneumopathie                                                                                                                                                                             |
| Diagnostic                              | Examen direct, culture et antibiogramme +++                                                                   | PCR sur premier jet d'urine chez l'homme et sur prélèvement à l'endocol chez la femme                                                                                                                         |
| Dépistage                               | Pas d'intérêt en dehors des sujets consultant pour une IST, notamment recherche de portage pharyngé voir anal | Intérêt chez les sujets jeunes du fait des complications chez la femme<br>PCR sur le premier jet d'urine pour les 2 sexes                                                                                     |
| Traitement                              | Ceftriaxone (250 mg, IM unique) + antibiotique anti- <i>Chlamydia</i> systématique                            | Doxycycline (100 mg/12 h pendant 7 jours) ou azithromycine (1 g, dose orale unique)                                                                                                                           |

du VDRL d'au moins deux dilutions (multiplication du titre par 4), il est recommandé de traiter une seconde fois. Il n'y a pas d'indication à surveiller le TPHA (en pratique, cela est fait car c'est une obligation médico-légale), car son taux reste durablement stable après guérison.

La réaction de Jarisch-Herxheimer, diagnostiquée devant une fièvre associée à une aggravation des signes cliniques, est plus fréquente au cours de la syphilis secondaire. Généralement bénigne, elle présente un risque particulier chez le nouveau-né, la femme enceinte et au cours de la syphilis tertiaire. Le traitement, qu'il soit préventif ou curatif, est symptomatique : paracétamol, AINS ou corticoïdes. Les indications d'une éventuelle prévention ne font pas l'objet d'un consensus (tableau 38.2).



## Urétrites

Les trois principales causes d'urétrites aiguës sont *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (CT) sérovars D à K et *Mycoplasma genitalium* (MG). MG et *Ureaplasma urealyticum* (UU) seraient impliqués dans des urétrites persistantes ou récidivantes. UU n'est plus considéré comme une cause d'urétrite aiguë. Il faut noter que près de 50 % des urétrites restent d'étiologie inconnue.

Chez la femme, le rôle de MG dans les cervicites est controversé : MG ne doit pas être recherché en première intention. Le rôle de UU serait inexistant chez la femme.

Le tableau 38.3 résume les principales données cliniques et thérapeutiques concernant les urétrites à *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*.

## Épidémiologie

**Gonococcie** *Neisseria gonorrhoeae* représente la première cause d'urétrite aiguë. En France<sup>9</sup>, après une période de décroissance de l'incidence des gonococcies entre 1986 et 1995, une résurgence se produisait entre 1995 et 1999, suivie d'une nouvelle décroissance entre 2000 et 2002. En 2003, un pic d'incidence survenait, dépassant même celui de 1999 (tableau 38.4). La plus forte incidence est observée à Paris chez les hommes de la trentaine : en 2003, le sex-ratio H/F était d'environ 8, l'âge médian étant de 31 ans chez les hommes et 22 ans chez les femmes. Les principaux sites d'infection sont l'urètre chez les hommes et le col et le vagin chez les femmes. Les anorectites, survenant chez des homosexuels masculins, représentent 8 % des cas. Il faut également insister sur le portage de *Neisseria gonorrhoeae* au niveau oropharyngé chez les homosexuels masculins, qui est dans la majorité des cas asymptomatique, justifiant sa recherche systématique chez tous ces patients ayant une urétrite gonococcique.

L'histoire thérapeutique des gonococcies a été marquée par l'émergence successive de résistances à la pénicilline G (1975), aux cyclines (1985) puis aux fluoroquinolones (1989). Sur l'ensemble des souches étudiées en 2001-2002 par le Réseau national de surveillance du gonocoque (Rénago) : 100 % étaient sensibles à la ceftriaxone et à la spectinomycine, mais seulement 85 % à la ciprofloxacine et 71 % à la tétracycline<sup>10</sup>. En 2004, 30,2 % des souches étaient résistantes à la ciprofloxacine (données Rénago ; mise à jour : novembre 2005) selon la définition internationale (CMI > 1 mg/l).



**Tableau 38.4** Taux d'incidence des urétrites gonococciques masculines et taux de résistance aux quinolones entre 1995 et 2004 (données Rénago 2005)

| Année                                                           | 1995  | 1999  | 2000  | 2001  | 2002  | 2003   | 2004   |
|-----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| <b>Incidence (cas/10<sup>5</sup> habitants)</b>                 | 61    | 86    | 82    | 75    | 70    | 105    | NC     |
| <b>Taux de résistance à la ciprofloxacine (CMI &gt; 1 mg/l)</b> | < 1 % | 1,5 % | 3,3 % | 7,4 % | 7,7 % | 12,8 % | 30,2 % |

**Chlamydia trachomatis (CT)** *Chlamydia trachomatis* représente 15 à 55 % des urétrites aiguës non gonococciques. L'infection à CT est l'IST bactérienne la plus fréquente dans les pays industrialisés<sup>11</sup>. Elle prédomine chez la femme jeune. De 2000 à 2002, l'incidence des chlamydioses a augmenté, et plus nettement chez les femmes (+ 9 % *versus* + 3 %)<sup>12</sup>. En 2002, sur l'ensemble des chlamydioses notifiées (*n* = 1985) : le sex-ratio F/H était d'environ 2 ; le pic d'incidence survenait entre 15 et 34 ans chez la femme et entre 20 et 39 ans chez l'homme ; le diagnostic était le plus souvent réalisé par amplification génique (75 %). Environ un tiers des patients étaient asymptomatiques : l'infection était alors dépistée à l'occasion d'une infection à CT chez le ou la partenaire ou d'une stérilité. Les manifestations cliniques les plus fréquentes chez la femme étaient les infections génitales basses (89 %), les douleurs pelviennes (35 %), les infections urinaires (24 %) et les salpingites (12 %). L'urétrite était la manifestation la plus fréquente (79 %) chez les hommes.

**Mycoplasma genitalium** *Mycoplasma genitalium* a été isolé pour la première fois en 1981 chez deux patients atteints d'urétrite. Il représenterait 20 % des urétrites aiguës non gonococciques dans les pays développés et 40 % des urétrites aiguës non gonococciques en Afrique subsaharienne. Il serait l'objet d'un portage asymptomatique chez 2 à 5 % des sujets immunocompétents, d'avantage en cas d'infection par le VIH. MG serait également impliqué dans des urétrites récidivantes ou dans les urétrites persistantes.

### Diagnostic

**Orientation diagnostique devant des symptômes urétraux** L'urétrite aiguë peut se manifester par une dysurie, des douleurs urétrales à type de brûlure et/ou un écoulement urétral.

Le diagnostic bactériologique peut être réalisé sur un écoulement urétral spontané ; en l'absence d'écoulement : au mieux sur le premier jet d'urine obtenu au moins 3 h après la dernière miction ; sinon, sur un écouvillonnage urétral. Les [fig. 38.11](#) et [38.12](#) résument l'orientation diagnostique devant des symptômes urétraux, avec ou sans écoulement.

### Diagnostic positif

#### — *Neisseria gonorrhoeae*

L'incubation de l'urétrite gonococcique est courte (2-3 j) et le tableau clinique est bruyant avec un écoulement purulent ou muco-purulent dans près de 90 % des cas. Le diagnostic est suspecté sur l'examen direct (coloration de Gram), retrouvant des diplocoques à Gram négatif intracellulaires. La culture permet de confirmer le diagnostic et d'obtenir un antibiogramme. La PCR pourrait permettre d'augmenter la sensibilité du diagnostic, mais son indication doit rester limitée, en raison

de son coût et de sa disponibilité restreinte, d'autant plus qu'elle ne permet pas de tester la sensibilité des souches aux antibiotiques. Il n'existe pas de diagnostic sérologique pour les gonococcies.

#### — *Chlamydia trachomatis*

Les urétrites aiguës à CT sont plus volontiers discrètes. Leur incubation est variable, de l'ordre de plusieurs semaines. Le pronostic des urétrites à CT chez l'homme est dominé par les risques d'épididymite et de syndrome de Reiter, favorisés par un retard au diagnostic lié au caractère souvent a- ou pauci-symptomatique de l'urétrite. Le diagnostic de référence est représenté par les techniques d'amplification génique, au premier rang desquelles la PCR pratiquée sur le premier jet urinaire<sup>13</sup>.

#### — *Mycoplasma genitalium*

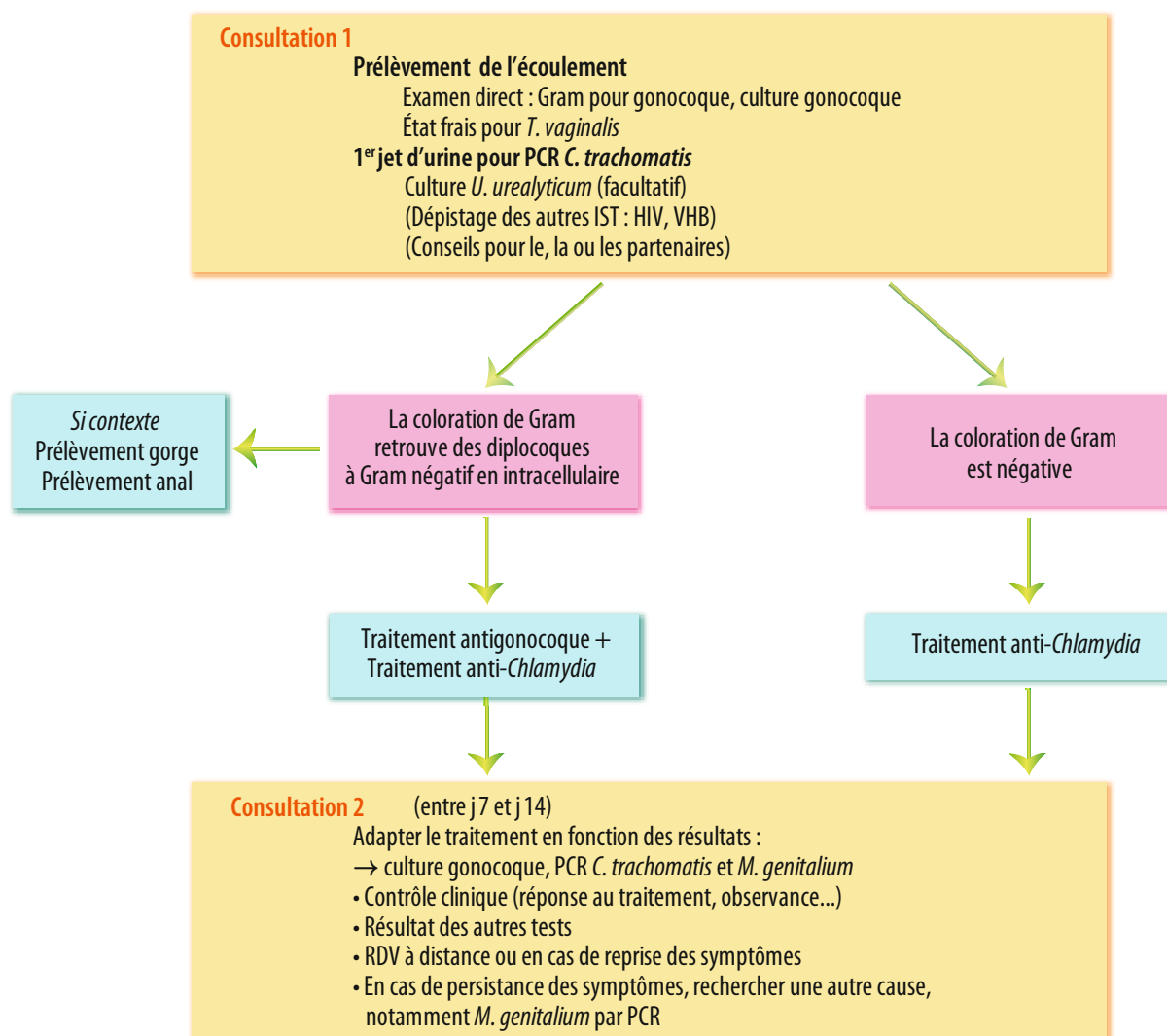
Les urétrites à MG sont associées à un écoulement purulent dans plus de 60 % des cas. Le portage asymptomatique de MG est possible mais plus rare que pour CT. Il n'y a pas actuellement de test de référence utilisable en routine pour le diagnostic d'urétrite à MG. Les méthodes de référence reposent sur la PCR, réservée aux laboratoires spécialisés<sup>14</sup>. En l'absence de test de routine, la recherche de MG doit être limitée aux urétrites ne répondant pas à une première antibiothérapie active sur *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*.

### Traitement

D'une manière générale — et à l'instar de la syphilis —, les traitements monodoses administrés sur le lieu de consultation sont privilégiés, afin de maximiser l'observance. Les recommandations thérapeutiques pour les urétrites (et les autres IST) sont résumées dans le [tableau 38.5](#).

**Neisseria gonorrhoeae** Le traitement de première ligne des urétrites et des anorectites (recommandations AFSSAPS de septembre 2005) repose sur la ceftriaxone (IM unique de 250 mg). En seconde intention : céfixime (prise orale unique de 400 mg). En cas de contre-indication aux céphalosporines : spectinomycine (IM unique de 2 g) [7]. En France, des taux de résistance croissant à la ciprofloxacine sont observés [10]. Néanmoins, en raison de la médiocre diffusion pharyngée des céphalosporines, les gonococcies pharyngées seront préférentiellement traitées par ciprofloxacine (prise orale unique de 500 mg) après prélèvement bactériologique (pour antibiogramme). Un traitement anti-*Chlamydiae* est systématiquement associé : doxycycline (100 mg/12 heures, pendant 7 jours) ou azithromycine (dose orale unique de 1 g).

En cas de grossesse : ceftriaxone ou céfixime (pour la gonococcie) et azithromycine (dose orale unique de 1 g) sont associées.



Coll. P.N. Dupin, Paris

**Fig. 38.11** Orientation diagnostique en cas d'urétrite aiguë avec écoulement

En cas d'épididymite : ceftriaxone (injection IM unique de 500 mg) ou céfixime (dose orale unique de 800 mg) et doxycycline (100 mg/12 heures, pendant 10 jours) sont associées.

En cas d'infection parenchymateuse pelvienne, notamment chez la femme (salpingite, endométrite, péritonite), d'arthrite ou de méningite : le traitement de référence repose sur la ceftriaxone, par voie parentérale, en milieu spécialisé.

**Chlamydia trachomatis** Il repose, en première intention (recommandations AFSSAPS de septembre 2005), sur l'azithromycine (prise orale unique de 1 g) ou la doxycycline (200 mg/j, PO, pendant 7 jours)<sup>7,15</sup>. Les traitements de seconde intention comprennent l'érythromycine base (500 mg/6 h) et l'ofloxacine (300 mg/12 heures), pendant 7 jours.

**Mycoplasma genitalium** Le traitement des urétrites à MG ne fait pas encore l'objet d'un consensus. Des résultats intéressants ont été rapportés avec l'azithromycine (500 mg à J1, puis 250 mg/j, pendant 4 jours) ou la josamycine (1 g/12 h, pendant 14 jours). Des échecs sous cyclines ont été rapportés ; celles-ci sont à éviter.

**Ureaplasma urealyticum** Le traitement de première intention repose sur la doxycycline (100 mg/12 h, pendant 14 jours). En seconde intention, un macrolide sera prescrit.

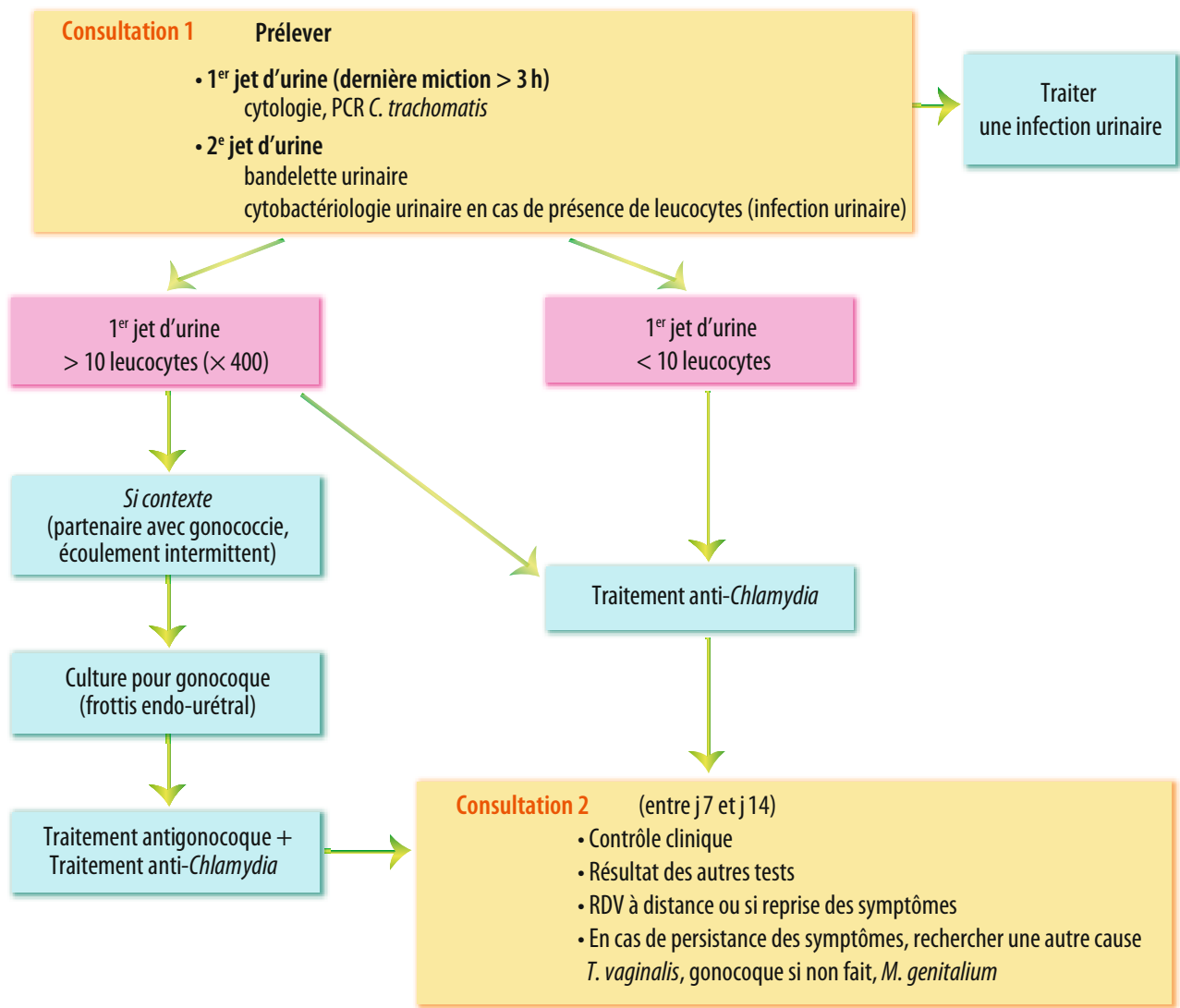
## Condylomes anogénitaux

Les condylomes anogénitaux sont des tumeurs épithéliales bénignes dues au PVH<sup>16</sup>.

### Microbiologie

Les PVH sont des virus à ADN double brin. Plus de 150 types ont été identifiés et séquencés. Le spectre clinique des infections à PVH comprend notamment les verrues cutanées (PVH 1, 2...), les condylomes anogénitaux (PVH 6, 11...), le carcinome cervico-utérin (PVH 16, 18, 31, 33, 35...), la papulose bowénoïde et la tumeur de Buschke-Lowenstein. Ce spectre est en expansion continue au fur et à mesure de l'avancée de nos connaissances. Les PVH sont classés en types oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45...) et non oncogènes (1, 2, 6, 11...).

Le PVH présente un fort tropisme épithélial. À l'occasion



Coll. Pr N. Dupin, Paris

Fig. 38.12 Orientation diagnostique en cas d'urétrite aiguë sans écoulement

d'une effraction de l'enveloppe cutanéomuqueuse, il pénètre l'épithélium et en atteint la couche basale. Après une période d'incubation extrêmement variable — quelques semaines à quelques années — le PVH entraîne une altération caractéristique de la cellule-hôte (koilocytes). Ces altérations cellulaires s'accompagnent d'une prolifération épithéliale tumorale circonscrite : le condylome.

### Épidémiologie

Les condylomes anogénitaux sont les IST les plus fréquentes dans les pays industrialisés. Le principal facteur de risque d'infection à PVH est le nombre de partenaires sexuels. Les autres facteurs de risques sont l'âge lors du premier rapport sexuel et les antécédents d'autres IST. Plusieurs études sont en faveur du rôle protecteur de la circoncision, dans la transmission du PVH et dans la survenue du cancer du col utérin<sup>17</sup>.

Le principal mode de transmission du PVH est le rapport sexuel. Toutefois, d'autres modes de transmission directs (manuel, perpartum lors du passage de la filière génitale)

ou indirect (objets souillés) semblent possibles. La prévalence des infections à PVH est maximale entre le début de la période d'activité génitale et la quatrième décennie (15-35 ans), puis décroît. Cette courbe de prévalence résulte à la fois de la variation du niveau d'exposition à une contamination sexuelle au cours de la vie (maximale entre 15 et 35 ans) et de l'acquisition progressive d'une immunité anti-PVH au fil des années. L'estimation de la prévalence du portage de PVH est rendue complexe par le fort taux de portage asymptomatique, proche de 99 %. Ainsi, un sujet asymptomatique peut être la source de contamination d'un sujet symptomatique.

### Diagnostic

Les symptômes d'appel les plus fréquents comprennent le prurit et les sensations d'inconfort. Plus rarement, les condylomes peuvent être à l'origine de saignements génitaux ou urétraux, ou de dysurie. Les condylomes sont fréquemment asymptomatiques. Certaines circonstances peuvent révéler une infection à PVH préalablement latente :



Tableau 38.5 Recommandations thérapeutiques pour les infections sexuellement transmissibles

|                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Syphilis précoce</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Primaire, secondaire et latente précoce VIH <sup>-</sup> et pas d'allergie ou contre-indication à la pénicilline | Benzathine pénicilline, 2,4 mUI IM en une fois.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Primaire, secondaire et latente précoce VIH <sup>-</sup> et allergie ou contre-indication à la pénicilline       | Doxycycline, 200 mg/j pendant 14 jours.<br>Ceftriaxone, 1 g IV/IM/j pendant 8-10 j (peu d'études validées).<br>Azithromycine, 2 g en dose unique (données préliminaires, mais résistance possible).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Primaire, secondaire et latente précoce VIH <sup>+</sup> et pas d'allergie ou contre-indication à la pénicilline | Idem que si VIH <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Primaire, secondaire et latente précoce VIH <sup>+</sup> et allergie ou contre-indication à la pénicilline       | La désensibilisation est la seule attitude clairement validée.<br>Surveillance après traitement est clinique et sérologique M3, 6, 9, 12 et 24 mois avec VDRL quantitatif (retraiter en cas de baisse du VDRL inférieure à 2 dilutions ou diminution de moins d'un facteur 4 à 6 mois (exemple : 1/128 à J0 → 1/8 à M6 on ne retraite pas ; si 1/64 à J0 → 1/32 à M6 on retraite)).                                                                                                                                                                                                 |
| Femme enceinte                                                                                                   | Traitement idem, certains proposent une seconde injection à J8.<br>Prévention de la réaction d'Herxheimer, paracétamol et en cas de syphilis secondaire profuse, prednisone, 0,5 mg/kg/j la veille de l'injection et pendant 3 jours.<br>En cas d'allergie ou contre-indication à la pénicilline : proposer une désensibilisation car les cyclines sont contre-indication et les macrolides passent mal la barrière placentaire.                                                                                                                                                    |
| <b>Syphilis tardive</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Latente tardive                                                                                                  | Benzathine pénicilline, 2,4 millions d'unités IM à J1, J8 et J15.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Cas particuliers                                                                                                 | Sujet VIH <sup>+</sup> : idem après avoir éliminé une neurosyphilis (PL systématique, cf. indication de la PL).<br>Femme enceinte : idem avec la prévention de la réaction d'Herxheimer.<br>Allergie à la pénicilline : doxycycline, 200 mg/j pendant 28 jours, après avoir éliminé une neurosyphilis (PL), mais attitude non validée et donc non recommandée en particuliers chez le VIH <sup>+</sup> .<br>Chez les sujets âgés, on prévient systématiquement la réaction d'Herxheimer par une corticothérapie qui encadre le traitement (car peut avoir des conséquences graves). |
| Neurosyphilis                                                                                                    | Le seul traitement repose sur la pénicilline G IV 20 mUI IV pendant 10 à 15 jours, il n'y a aucune alternative +++ même en cas d'allergie à la pénicilline (désensibilisation). Ce schéma est valable quel que soit le terrain (VIH, enfant, femme enceinte).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Syphilis tertiaire non neurologique                                                                              | Benzathine pénicilline, 2,4 mUI IM à J1, J8 et J15 avec prévention systématique de la réaction d'Herxheimer par une courte corticothérapie les 3 premiers jours du traitement.<br>Pas d'alternative possible ++, en cas d'allergie désensibilisation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Indications de la PL en cas de syphilis tardive</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                  | PL en cas d'anomalies neurologiques, de signes ophtalmologiques (uvéïte), en cas d'allergie à la pénicilline, en cas d'échec thérapeutique, clinique ou sérologique, en cas de séropositivité pour le VIH (pas de consensus, deux attitudes soit systématique soit tt idem VIH <sup>-</sup> et surveillance clinique et sérologique rapprochée), en cas de syphilis tertiaire non neurologique.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Chancre mou</b>                                                                                               | Ceftriaxone 250 mg IM en dose unique ou azithromycine 1 g <i>per os</i> en dose unique ou érythromycine 500 mg × 3/j pour 7 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Donovanose</b>                                                                                                | Bactrim fort, 2 comprimés/j pendant 21 jours ou doxycycline 200 mg/j pour une durée de 21 jours ou azithromycine 1 g <i>per os</i> par semaine pour 4 semaines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Maladie de Nicolas-Favre (sérotypes L1 à L3)</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                  | Doxycycline, 200 mg/j pour 21 jours ou érythromycine 500 mg × 4/j pour une durée de 21 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Gonococcie</b>                                                                                                | Dans tous les cas, il faut y associer un traitement anti- <i>Chlamydia</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Urètre, col ou ano-rectite                                                                                       | Ceftriaxone 250 mg IM ou cefixime 400 mg en dose unique ou ciprofloxacine 500 mg en dose unique (attention aux résistances) ou spectinomycine 2 g IM en dose unique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pharynx                                                                                                          | Ceftriaxone 250 mg IM en dose unique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Chlamydia (sérotypes D à K)</b>                                                                               | Azithromycine 1 g <i>per os</i> en dose unique ou doxycycline 100 mg × 2/j pour 7 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Mycoplasma genitalium</b>                                                                                     | Azithromycine serait efficace à la posologie de 500 mg à J1 et 250 mg de J2 à J5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Herpès génital</b>                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Primo-infection                                                                                                  | Aciclovir 200 mg × 5/j 10 j ou valaciclovir 2 comprimés à 500 mg/j × 10 jours.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Récurrence                                                                                                       | Aciclovir 200 mg × 5/j 5 j ou valaciclovir 2 comprimés à 500 mg/j 5 jours.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Prévention des récurrences (si plus de 6 épisodes par an)                                                        | Aciclovir 200 mg 4 comprimés/j pour au moins 9 mois ou valaciclovir 500 mg/j même durée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



Coll. D. Bessis

Fig. 38.13 Condylomes du gland et du sillon balano-préputial

immunodéficience (VIH, greffe), grossesse.

Les zones de prédilection des condylomes sont le pénis, la vulve, le vagin, le col, le périnée et la zone péri-anale. Les localisations pubiennes et scrotales sont fréquentes. Des localisations orales, pharyngées, laryngées et trachéales peuvent être présentes selon le mode de transmission. Le nombre de lésions est extrêmement variables allant de 1 à plus de 50.

La lésion élémentaire est la classique « crête-de-coq » : papule exophytique, en « chou-fleur », verruqueuse ou lobulée (fig. 38.13), couleur chair ou érythémateuse. Elle est parfois hypo- ou hyperpigmentée<sup>16</sup>.

Le diagnostic est clinique et ne nécessite aucun examen paraclinique en routine. Une biopsie ne sera réalisée que dans les formes atypiques ou résistantes au traitement, ou si un cancer est suspecté.

La tumeur de Buschke-Lowenstein se présente comme un condylome géant. Son potentiel de malignité est controversé. Certains auteurs ne le considèrent que comme une forme clinique de condylomes. D'autres le considèrent comme une lésion potentiellement précarcinomateuse.

La papulose bowénoïde se présente sous forme de papules planes, parfois hypo- ou hyperpigmentées, constituant des néoplasies intraépithéliales génitales. L'examen histologique révèle la présence d'atypie cellulaire sur une hauteur variable de l'épithélium, sans franchissement de la membrane basale. La papulose bowénoïde est associée aux PVH oncogènes, notamment le PVH 16. Sa survenue pourrait être favorisée par l'immunodépression.

L'examen physique doit être complet et systématique, à la recherche d'autres localisations de condylomes que celle

dont se plaint le patient, mais également à la recherche d'autres IST (érosions, vésicules, leucorrhées, adénopathies...). Chez la femme, l'examen gynécologique avec frotis cervico-vaginal est toujours indiqué.

### Traitement

Les traitements des condylomes sont classés en méthodes physiques – appliquées par le médecin – et en méthodes chimiques – appliquées par le patient<sup>16</sup>.

Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale. La cryothérapie, l'électrocoagulation et le laser représentent de bonnes alternatives. La chirurgie classique présente l'avantage de permettre un examen histologique dans les formes atypiques, les tumeurs de Buschke-Lowenstein et la papulose bowénoïde.

Le caractère récidivant – généralement dans les 6 mois – et le rôle de l'immunité dans la guérison des infections à PVH a conduit à proposer un traitement par un immunomodulateur local : l'imiquimod. L'imiquimod crème à 5 %, appliquée 3 fois par semaine, pendant 8 à 16 semaines, a fait la preuve de son efficacité dans des essais randomisés, en double aveugle, *versus placebo*. L'érythème est constant et l'utilisation correcte de ce traitement nécessite un bon niveau de compréhension du patient. L'imiquimod a l'AMM dans le traitement des condylomes externes de l'adulte. Les autres traitements chimiques employés comprennent la podophyllotoxine, le 5-fluoro-uracile et le cidofovir.



### Conclusion

Les années 2000-2005 ont été marquées par une résurgence des IST, en rapport avec un relâchement des comportements sexuels. La prise en charge des IST comporte des mesures spécifiques à chaque IST (tableau 38.5) et des mesures communes que voici.

1. Dépister les autres IST par la clinique et trois sérologies (VIH, hépatite B, syphilis) : VIH, hépatite B, syphilis, infection à *Chlamydia*, gonococcies, condylomes, herpès.
2. Dépister et traiter les partenaires sexuels du patient index.
3. Informer et souligner l'importance de la prévention par les préservatifs. Aborder le risque de transmission oro-génitale.
4. Vacciner contre l'hépatite B, en l'absence d'immunisation antérieure et de contre-indication (hypersensibilité, antécédents personnels de sclérose en plaques).

Dans ce contexte épidémiologique, le rôle du praticien est de soigner, mais aussi d'informer, de prévenir et de dépister.



1 Dupin N, Couturier E. Nouveaux aspects épidémiologiques. *Rev Prat* 2004 ; 54:371-375.

2 Couturier E, Michel A, Janier M *et al.* Syphilis surveillance in France, 2000-2003. *Euro Surveill* 2004 ; 9:8-10.

3 Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull*

*World Health Organ* 2004 ; 82:402-409.

4 Peeling RW, Mabey DC. Syphilis. *Nat Rev Microbiol* 2004 ; 2 : 448-9.

5 Janier M. Syphilis : aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques. *Rev Prat* 2004 ; 54: 376-382.

6 Dupin N. Atlas : pièges cliniques de la syphi-

lis. *Rev Prat* 2004 ; 54:383-386.

7 Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002 ; 51: 1-78.

8 Hook EW 3rd, Peeling RW. Syphilis control — a continuing challenge. *N Engl J Med* 2004 ;

351:122-124.

**9** Herida M. INVS. Situation du VIH/SIDA et des infections sexuellement transmissibles en France 2004. *Bull Epidemio Hebdo* 2004; [www.invs.sante.fr/publications](http://www.invs.sante.fr/publications)

**10** Herida M, Sednaoui P, Laurent E *et al.* Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonocoques (Rénago). *Bull Epidemio Hebdo* 2004; 15 : [www.invs.sante.fr/publications](http://www.invs.sante.fr/publications)

**11** Geniaux M, Vaillant L, Morel P, Saiag P. Maladies sexuellement transmissibles. Infections urogénitales à gonocoque et *Chlamydia tracho-*

*matis* (en dehors de la maladie de Nicolas Favre). *Ann Dermatol Venerol* 2002; **129**:S65-68.

**12** Goulet V, Laurent E. INVS. Les infections à *Chlamydia trachomatis* en France en 2002, données du réseau RENACHLA. *Bull Epidemio Hebdo* 2004; 40-41 : [www.invs.sante.fr/publications](http://www.invs.sante.fr/publications)

**13** Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003; **349**:2424-2430.

**14** Dupin N, Bijaoui G, Schwarzsinger M *et al.* Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. *Clin*

*Infect Dis* 2003; **37**:602-605.

**15** De Barbeyrac B, Clerc M, Idrissi Y *et al.* Typage et étude de la sensibilité des souches de *Chlamydia trachomatis* isolées en France, 1999-2001. *Bull Epidemio Hebdo* 2004; 40-41 : [www.invs.sante.fr/publications](http://www.invs.sante.fr/publications)

**16** Dupin N. Genital warts. *Clin Dermatol* 2004; **22**:481-486.

**17** Castellsagué X, Bosch FX, Munoz N *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; **346**:1105-1112.





# 39

## Leishmanioses cutanées

Jean-Pierre Dedet

### Parasite et cycle naturel 39-1

Parasite 39-1

Vecteur 39-2

Réservoir 39-2

Cycle 39-2

### Répartition géographique 39-2

#### Étiopathogénie 39-4

Tropisme des espèces leishmaniennes 39-4

Statut immunitaire du sujet infecté 39-5

### Expression clinique et réponse immunitaire 39-5

Clinique 39-5

Évolution 39-7

### Diagnostic 39-10

Prélèvement 39-10

Frottis 39-10

Culture 39-10

Anatomopathologie 39-11

Diagnostic moléculaire 39-11

### Traitement 39-11

Produits disponibles 39-11

### Indications 39-16

Leishmaniose cutanée localisée 39-16

Leishmaniose cutanée diffuse 39-17

Leishmaniose cutanéomuqueuse 39-17

### Références 39-17

**L**es leishmanioses sont des maladies parasitaires causées par un protozoaire flagellé appartenant au genre *Leishmania*. Celui-ci comprend environ 30 espèces différentes qui, suivant leur tropisme pour la peau, les muqueuses de la face ou les organes profonds, sont responsables, chez l'homme, de différentes formes de maladies : leishmanioses cutanées (LC), cutanéomuqueuses (LMC) ou leishmaniose viscérale (LV). Mais cette variabilité d'expression clinique ne résulte pas uniquement de la diversité des espèces de *Leishmania* et de leur tropisme, mais également de la réponse immunitaire de l'hôte.

Les leishmanioses cutanées comprennent un ensemble d'affections, hétérogènes par les espèces responsables et très diverses par l'expression clinique et le pronostic évolutif. Elles incluent des lésions localisées bénignes car guérissant spontanément, des formes diffuses progressivement extensives et rebelles à la thérapeutique et enfin des formes à tropisme muqueux, de pronostic parfois réservé en raison de leur caractère invasif et mutilant<sup>1</sup>. On estime entre un million et un million et demi le nombre annuel de nouveaux cas de leishmanioses cutanées dans le monde<sup>2</sup>.

Toutes les espèces de *Leishmania* ont une épidémiologie commune. Elles infectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, et sont transmises par la piqure d'un insecte vecteur, le phlébotome.



### Parasite et cycle naturel

#### Parasite

Les *Leishmania* sont des protozoaires appartenant à l'ordre des Kinetoplastida et à la famille des Trypanosomatidae. Ce sont des parasites dimorphiques qui se présentent sous deux stades morphologiques principaux : le stade amastigote intracellulaire, à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononucléés de l'hôte mammifère (fig. 39.1), et le stade promastigote flagellé à l'intérieur du tube digestif de l'insecte vecteur et en culture.

Depuis la création du genre *Leishmania* par Ross en 1903, le nombre d'espèces décrites a régulièrement augmenté. On dénombre actuellement plus de vingt espèces de *Leishmania* rencontrées chez l'homme. Comme ces espèces sont impossibles à différencier sur des critères morphologiques, d'autres caractères ont été employés<sup>3</sup>. Parmi ceux-ci, l'électrophorèse des iso-enzymes, utilisée depuis de nombreuses années<sup>4</sup>, demeure la technique de référence, avec plusieurs milliers de souches déjà identifiées. Les techniques fondées sur l'étude de l'ADN sont de plus en plus employées. Plusieurs types de classification ont été successivement utilisés. Les classifications monothétiques linnéennes, proposées par Lainson et Shaw dans les années 1970, ont été remplacées par des classifications phénétiques adansonniennes dans les années 1980. La concordance entre ces deux types de classifications a été globalement positive, assurant leur validation réciproque. La classification

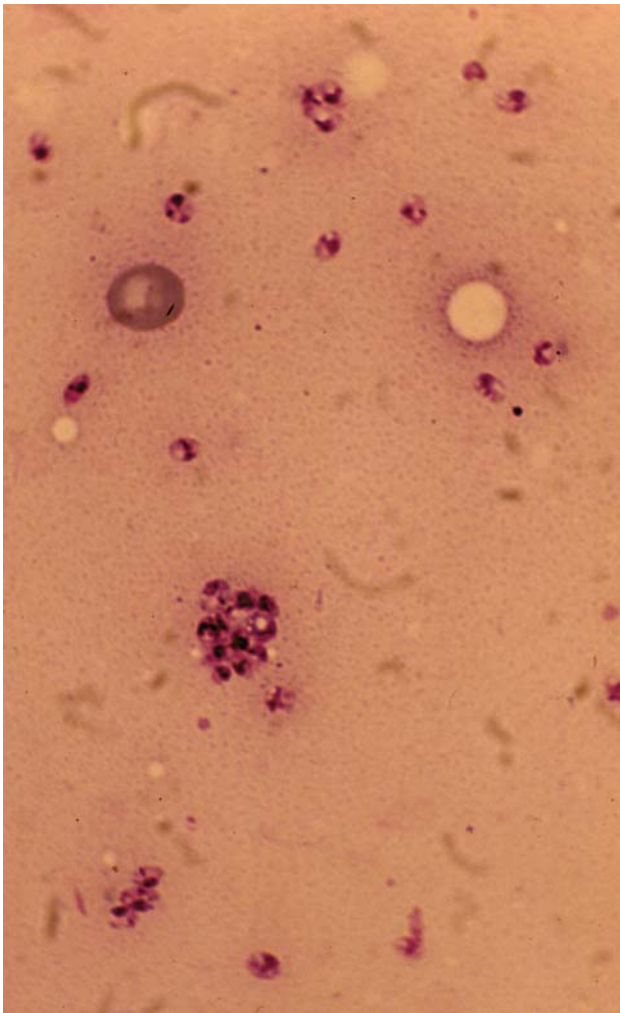


**Fig. 39.1** Amastigotes de *Leishmania* sur frottis colorés au May Grünwald-Giemsa

couramment admise aujourd'hui est celle proposée par Rioux *et al.* en 1990<sup>5</sup> (encadré 39.A). Nous envisagerons plus loin la corrélation entre espèces et type clinique.

### Vecteur

Les *Leishmania* sont transmises par la piqûre infectante d'insectes vecteurs, les phlébotomes, des diptères de la famille des Psychodidae, sous-famille des Phlebotominae. Les phlébotomes adultes sont de petits insectes d'environ 2 à 4 mm, de couleur jaune paille, couverts de poils et possédant une paire d'ailes lancéolées dressées (fig. 39.2). Ils sont actifs au crépuscule et durant la nuit. Ils se nourrissent de sucs végétaux, mais la femelle a besoin d'un repas sanguin pour assurer la maturation de sa ponte. Les phlébotomes piquent couramment reptiles, amphibiens, oiseaux et mammifères. Les préférences alimentaires des femelles dépendent des espèces et sont un facteur déterminant de la transmission des *Leishmania*.

Le cycle de développement des phlébotomes se déroule dans la terre humide riche en matières organiques, et inclut les œufs, quatre stades larvaires et un stade nymphal.

Il existe environ 800 espèces de phlébotomes, parmi les-

quelles une quarantaine seulement sont vectrices de *Leishmania*. Ces espèces appartiennent aux genres *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde. Il existe un certain niveau de spécificité entre espèces de *Leishmania* et espèces de phlébotome.

### Réservoir

La plupart des leishmanioses sont des zoonoses. Une grande variété de mammifères, sauvages ou domestiques, sont les hôtes réservoirs des *Leishmania*, dont ils assurent le maintien dans la nature. Plus rarement, l'homme est le réservoir exclusif de certaines espèces, dans certains foyers. La plupart des mammifères réservoirs sont bien adaptés aux *Leishmania* et développent seulement des infections légères qui peuvent persister de nombreuses années.

La plupart des LC ont pour réservoirs des rongeurs, des marsupiaux, des édentés ou des damans. Le chien est le réservoir de la leishmaniose cutanée à *L. peruviana*. Quant à l'homme, il est reconnu comme réservoir de la LC anthroponotique à *L. tropica*.

### Cycle

Le cycle naturel des *Leishmania* comporte le passage alternatif de l'hôte invertébré, chez lequel se multiplie le promastigote flagellé, au mammifère, qui héberge le stade amastigote intracellulaire (fig. 39.3). Lorsqu'un phlébotome femelle pique un mammifère porteur de leishmanies, il ingère, avec le sang, des amastigotes intracellulaires. À l'intérieur de l'intestin moyen du phlébotome, les amastigotes se transforment en promastigotes mobiles, qui s'échappent du repas sanguin à travers la membrane péritrophique qui l'enveloppe. Les promastigotes se multiplient, successivement, sous forme de promastigotes allongés libres, puis sous forme de promastigotes attachés à l'épithélium intestinal<sup>6</sup>. Ce développement intraluminal se place dans l'intestin moyen dans le sous-genre *Leishmania* (correspondant au groupe des *Suprasyllaria* selon Lainson and Shaw<sup>7</sup>, ou dans les intestins moyen et postérieur pour le sous-genre *Viannia* (ancien groupe des *Peripylaria*).

Quel que soit le site de multiplication, les parasites migrent ensuite vers la partie antérieure du tube digestif de l'insecte, où ils se transforment en promastigotes métacycliques, stade infectieux pour l'hôte vertébré.

La piqûre d'un phlébotome infecté injecte des promastigotes métacycliques virulents dans la peau du mammifère. Ces promastigotes sont rapidement phagocytés par des cellules du système des phagocytes mononucléés, dans lesquelles ils se transforment en amastigotes qui non seulement échappent aux différents mécanismes de lyse cellulaire, mais se multiplient activement par simple mitose.



### Répartition géographique

Présentes sur quatre des cinq continents, les leishmanioses cutanées sévissent dans 74 pays du monde, principalement parmi les plus pauvres et démunis. L'incidence annuelle mondiale de la leishmaniose cutanée est estimée à environ 1,5 millions de cas, en progression constante du fait de

**Classification simplifiée du genre *Leishmania*, fondée sur l'identification iso-enzymatique**

D'après Rioux et al. Seules sont mentionnées les principales espèces pathogènes pour l'homme.

**I. Sous-genre *Leishmania***

- Complexe *L. donovani*  
*L. donovani*  
*L. archibaldi*
- Complexe *L. infantum*  
*L. infantum* (syn. *L. chagasi*)
- Complexe *L. tropica*  
*L. tropica*
- Complexe *L. killicki*  
*L. killicki*
- Complexe *L. aethiopica*  
*L. aethiopica*
- Complexe *L. major*  
*L. major*
- Complexe *L. mexicana*  
*L. mexicana* (syn. *L. pifanoi*)

- Complexe *L. amazonensis*  
*L. amazonensis* (syn. *L. garnhami*)  
*L. aristidesi*
- Complexe *L. enriettii*  
*L. enriettii*

**IV. Sous-genre *Viannia***

- Complexe *L. braziliensis*  
*L. braziliensis*  
*L. peruviana*
- Complexe *L. guyanensis*  
*L. guyanensis*  
*L. panamensis*  
*L. shawi*
- Complexe *L. naiffi*  
*L. naiffi*
- Complexe *L. lainsoni*  
*L. lainsoni*

39.A



Coll. Pr.J.-P. Dedet, Montpellier



Coll. laboratoire de Parasitologie, CHU Montpellier

**Fig. 39.2** Phlébotome (A et B)

l'augmentation des facteurs de risque<sup>8</sup>.

Dans l'Ancien Monde, la majorité des cas de leishmaniose cutanée proviennent du Proche et du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, les pays les plus affectés étant l'Afghanistan, l'Iran, l'Arabie Saoudite et la Syrie. *L. major*, espèce zoonotique des rongeurs terricoles des steppes perarides, s'étend sur de vastes territoires : Afrique occidentale sud-saharienne, Afrique du Nord, Afrique de l'Est, Proche et Moyen-Orient, et Asie centrale. L'espèce anthroponotique *L. tropica* est présente dans les grandes villes du Proche et Moyen-Orient, mais s'étend également au Maroc où un réservoir canin est suspecté. D'autres espèces ont une aire de répartition limitée : *L. aethiopica* en Éthiopie et au Kenya, *L. arabica* en Arabie Saoudite et *L. killicki* en Tunisie. L'espèce *L. infantum*, responsable classiquement de la LV infantile, peut s'accompagner, particulièrement dans le Bassin méditerranéen, de LC localisée, sans atteinte des organes

profonds. C'est le cas dans le sud de la France, où quelques cas de LC autochtones (moins de 10 par an) sont occasionnellement détectés dans les foyers classiques de leishmanioses, tels ceux des Pyrénées-Orientales, des Cévennes, de Provence, de Côte-d'Azur ou de Corse.

De même, dans le Nouveau Monde coexistent des espèces dermatropes à aire de répartition restreinte comme *L. peruviana* (Pérou) ou *L. mexicana* (sud du Mexique et Amérique centrale) et des espèces à répartition régionale plus étendue, telles *L. guyanensis* (nord du Bassin amazonien) ou *L. panamensis* (Colombie et Amérique centrale). L'espèce *L. braziliensis* a une aire de répartition très vaste, s'étendant du nord de l'Argentine au sud du Mexique. À l'exception de *L. peruviana*, espèce urbaine des hautes vallées arides du Pérou (leishmaniose appelée localement « Uta »), toutes les espèces américaines sont des zoonoses sauvages de la forêt dense ombrophile<sup>9</sup>.



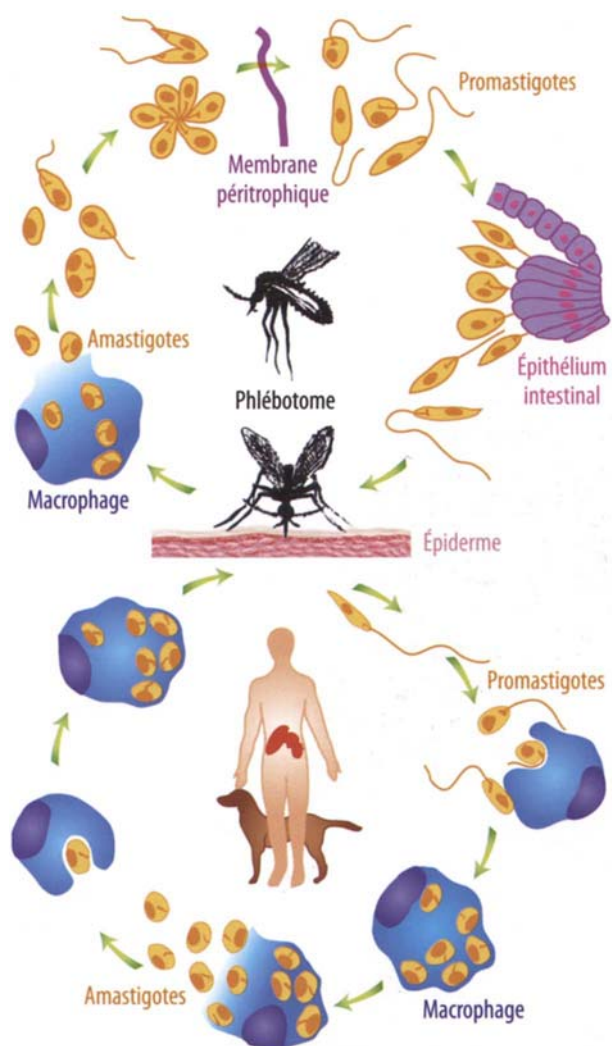


Fig. 39.3 Cycle évolutif des *Leishmania*, d'après le dessin original du docteur M. Jarry

Étiopathogénie

Le terme de « leishmaniose cutanée » regroupe l'ensemble des formes cliniques au cours desquelles le parasite se développe dans les cellules phagocytaires mononucléées et les cellules dendritiques de la peau, et reste localisé au revêtement cutané. En général, cellules infectées et parasites demeurent au site d'inoculation et donnent naissance à une lésion circonscrite de leishmaniose cutanée localisée (LCL). Les parasites diffusent plus rarement par voie lymphatique (forme pseudo-sporotrichoïde) ou sanguine vers d'autres territoires cutanés (leishmaniose cutanée diffuse, LCD). Occasionnellement, les parasites peuvent migrer vers les muqueuses faciales, comme dans la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM). Cette variabilité dans la localisation du parasite est liée à la fois à l'espèce leishmanienne en cause et au type de réponse immunitaire de l'hôte.

Tropisme des espèces leishmaniennes

Les *Leishmania* peuvent être grossièrement distinguées en espèces viscérotropes (*L. donovani*, *L. infantum*) et en es-

Tableau 39.1 Tropisme habituel et expression clinique des principales espèces anthropophiles de *Leishmania*

| Tropisme habituel                    | Espèces                | Expression clinique |                |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|----------------|
|                                      |                        | usuelle             | exceptionnelle |
| Espèces usuellement viscérotropes    | <i>L. donovani</i>     | LV                  | LCL            |
|                                      | <i>L. infantum</i>     | LV                  | LCL, LCD*      |
| Espèces dermatropes                  | <i>L. aethiopica</i>   | LCL                 | LCD            |
|                                      | <i>L. killicki</i>     | LCL                 |                |
|                                      | <i>L. major</i>        | LCL                 | LCD*           |
|                                      | <i>L. tropica</i>      | LCL                 | LV             |
|                                      | <i>L. amazonensis</i>  | LCL                 | LCD, LV        |
|                                      | <i>L. colombiensi</i>  | LCL                 | —              |
|                                      | <i>L. guyanensis</i>   | LCL                 | LCM            |
|                                      | <i>L. lainsoni</i>     | LCL                 | —              |
|                                      | <i>L. mexicana</i>     | LCL                 | LCD, LV*       |
|                                      | <i>L. naiffi</i>       | LCL                 | —              |
|                                      | <i>L. peruviana</i>    | LCL                 | —              |
|                                      | <i>L. shawi</i>        | LCL                 | —              |
| Espèces à tropisme cutané et muqueux | <i>L. braziliensis</i> | LCL, LCM            | LCD*, LV*      |
|                                      | <i>L. panamensis</i>   | LCL                 | LCM, LCD*      |

\* au cours de l'immunodépression

èces dermatropes (toutes les autres). *L. braziliensis*, est connue pour son tropisme vis-à-vis des muqueuses de la face (tableau 39.1). Les espèces les plus couramment dermatropes sont représentées, dans l'Ancien Monde, par *L. major*, *L. tropica*, *L. arabica*, et *L. aethiopica*. Dans le Nouveau Monde, elles comprennent deux espèces du sous-genre *Leishmania*, *L. amazonensis*, *L. mexicana*, et l'ensemble des espèces du sous-genre *Viannia* (*L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. naiffi*, *L. peruviana*, *L. venezuelensis*, *L. lainsoni* et *L. shawi*).

Mais le tropisme des espèces de *Leishmania* pour un organe n'est pas absolu. Par exemple, chez des espèces incontestablement viscérotropes, comme *L. donovani* et *L. infantum*, existent des exceptions indépendamment du statut immunitaire du sujet, avec des populations de parasites causant des lésions cutanées localisées, sans signe d'atteinte viscérale. Au sein de l'espèce *L. infantum*, par exemple, le zymodème MON-1 est couramment responsable de la LV dans le bassin méditerranéen, non seulement chez l'homme mais également chez le chien, mais ce même zymodème peut plus rarement provoquer des LCL<sup>10</sup>. D'autres zymodèmes de *L. infantum*, tels que MON-11 MON-24, MON-29, MON-33 et MON-78, sont qualifiés de dermatropes car ils sont seulement responsables de LCL chez les patients immunocompétents<sup>10</sup>. De même, *L. donovani* peut occasionnellement provoquer des LCL<sup>11</sup>. Ce tropisme différent de certaines populations (dèmes) du parasite au sein d'une espèce peut s'expliquer par la variation intraspécifique du génome. Cependant, la forme clinique des leishmanioses ne dépend pas uniquement des caractères génétiques des

Coll. Pr. J.-P. Dedet, Montpellier

parasites mais aussi du statut immunitaire des sujets infectés.

### Statut immunitaire du sujet infecté

Dans les cas d'immunodéficience, en particulier liés à l'infection VIH, les zymodèmes dermotropes de *L. infantum* viscéralisent généralement d'emblée sans forme cutanée préalable<sup>12</sup>.

Les espèces *L. aethiopica* et *L. amazonensis*, connues de longue date comme responsables de LCL chez les sujets immunocompétents, peuvent causer la LCD chez les patients porteurs d'un déficit de l'immunité cellulaire. Depuis que l'infection VIH s'est étendue aux régions d'endémie leishmanienne, des cas de LCD se rencontrent, causés par des espèces qui n'étaient antérieurement pas connues pour être responsables de cette forme clinique : *L. infantum*, *L. major* ou *L. braziliensis*, par exemple<sup>13</sup>. Ainsi, en Afrique de l'ouest, *L. major* a été rencontré dans un cas de LCD<sup>14</sup>, et dans une forme érythrodermique de LCD au cours d'un syndrome de Sézary, état paradoxal d'immunodépression accompagnant une multiplication tumorale de lymphocytes non fonctionnels<sup>15</sup>.



### Expression clinique et réponse immunitaire

La relation entre système immunitaire et évolution de l'infection leishmanienne a été bien explorée dans le modèle expérimental murin<sup>16</sup>. C'est, en effet, dans le cas de l'infection expérimentale par *L. major* qu'a été mis en évidence l'aspect spectral de la leishmaniose cutanée dont l'évolution dépend de la balance des phénotypes fonctionnels des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. La réponse de type Th1 correspond à une lésion localisée, bénigne et guérissant spontanément, la réponse Th2 impliquant une lésion sévère, extensive et sans guérison spontanée<sup>17</sup>.

Chez l'homme, cet aspect spectral est également remarquable<sup>18</sup>. Le pôle bénin est représenté par la LCL, forme constituée de lésions circonscrites, évoluant lentement vers la guérison spontanée et correspondant à une réponse immunitaire cellulaire de l'hôte de type TH1. Au pôle opposé, la LCD représente la forme grave, avec des nodules disséminés sur le corps, récidivante et rebelle à la thérapeutique, et associée à une réponse cellulaire de type TH2. Entre ces deux pôles, la LCM correspond, à sa phase initiale, à une LCL dont elle a les attributs biologiques, mais l'atteinte muqueuse secondaire coïncide avec une hyperactivité cellulaire et un granulome présentant des profils de cytokines mixtes TH1-TH2<sup>19</sup>.

### Clinique

Au plan clinique, nous distinguerons successivement la leishmaniose cutanée localisée, puis la forme diffuse. La leishmaniose cutanéomuqueuse, dont le premier stade est exclusivement cutané, sera envisagée ensuite.

**Leishmaniose cutanée localisée** Elle correspond à la forme bénigne de l'affection, car ses lésions, localisées seulement à la peau et en général limitées, évoluent vers la guérison spontanée. Toutes les espèces de *Leishmania* peuvent

être responsables de cette forme bénigne.

En histopathologie conventionnelle, cette forme de leishmaniose est caractérisée par un granulome dermo-épidermique, de type histio-lympho-plasmocytaire, riche en parasites (fig. 39.4). L'apparition de cellules épithélioïdes et de cellules géantes est contemporaine d'une évolution favorable de la lésion<sup>20</sup>. La réponse au test d'hypersensibilité retardée avec antigène spécifique est fortement positive et la réponse cellulaire met en jeu électivement des cellules T $\gamma\delta$  et des CD4 de type fonctionnel TH1.

- Incubation : la période de temps séparant la piqûre infectante de la lésion varie entre un et quatre mois. Cela n'exclut pas toutefois que dans des cas isolés ce délai ne se réduise à quelques jours ou, à l'inverse, ne s'allonge à un an ou plus.
- Invasion : la lésion cutanée débute par une petite papule inflammatoire, à peine surélevée, ou franchement vésiculeuse, recouverte de fines squames blanchâtres. Elle augmente régulièrement de taille, pour atteindre en quelques semaines les dimensions de la lésion définitive.
- Phase d'état : à la phase d'état, la lésion leishmanienne est bien circonscrite, avec des limites en général précises. Elle mesure entre un demi et une dizaine de centimètres de diamètre, taille qu'elle conserve pendant toute l'évolution, sans tendance extensive. Elle a une forme arrondie ou ovale, régulière, plus rarement un contour irrégulier et géographique.

Le nombre des lésions est variable et dépend en principe du nombre de piqûres infectantes. Souvent uniques, elles peuvent parfois être multiples. Dans ce cas, le nombre de lésions est, en général, réduit à quelques unités (moins de 5) et dépasse rarement ce chiffre. Des nombres plus élevés (entre 100 et 800) ont été exceptionnellement rapportés dans la littérature<sup>21</sup>. Dans de tels cas, on parle de leishmaniose cutanée disséminée, réservant le terme de leishmaniose cutanée diffuse à l'entité nosologique décrite plus loin.

Les lésions siègent le plus volontiers aux parties du corps habituellement découvertes : principalement visage, mains et avant-bras, membres inférieurs. On les

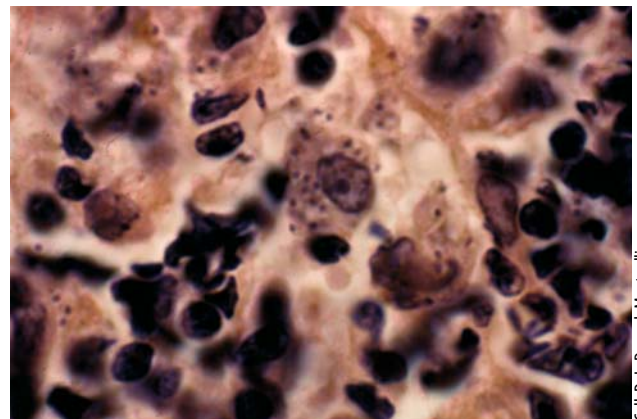


Fig. 39.4 Histologie d'une leishmaniose cutanée : macrophages parasités par des corps de Leishman



Coll. D. Bessis

**Fig. 39.5** Lésion ulcéro-croûteuse d'une joue au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. infantum*

trouve plus rarement au tronc. En fait, elles peuvent siéger à n'importe quelle partie du corps dès lors que celle-ci a été exposée à la piqure des phlébotomes. C'est dire que leur localisation dépend des conditions climatiques locales et des comportements vestimentaires<sup>22</sup>. Les types de lésions observés sont variables suivant les malades, le polymorphisme lésionnel pour une espèce donnée de *Leishmania* étant habituel. En revanche, les types lésionnels se retrouvent avec une fréquence variable chez toutes les espèces. Parmi eux, l'ulcération croûteuse est le type lésionnel dominant.

**Lésion ulcérée ou ulcéro-croûteuse** Il s'agit d'une ulcération centrale, plus ou moins profonde, taillée à pic, à fond irrégulier et sanieux, montrant des bourgeons papillomateux (fig. 39.5). Elle est bordée d'un bourrelet périphérique en relief, congestif et inflammatoire, rose-rouge ou violacé lie-de-vin en peau claire, hyperpigmenté sur peau foncée : c'est la zone active de la lésion, riche en macrophages parasités, sur laquelle doit porter le prélèvement destiné au diagnostic parasitologique. La bordure peut être discrètement squameuse et la lésion est parfois entourée de petites papules-filles également riches en parasites. L'ulcération est recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse (fig. 39.6), assez facile à arracher, et dont la face intérieure émet vers le fond de l'ulcération de petits prolongements filiformes. Caractère tout à fait remarquable, malgré sa taille et la perte de substance, cette lésion est globalement indolore. Ce type de lésion, classiquement dite « forme humide », correspond à la majorité des lésions de leishmaniose cutanée zoonotique (bouton d'Orient, clou de Biskra, de Gafsa...), de « pian-bois » dû à *L. guyanensis*, de « uta » et du stade cutané initial de la LCM.

**Lésion sèche** La forme dite « sèche » correspond à une lésion recouverte de squames dont le grattage fournit une sérosité contenant des parasites. Ces lésions peuvent confluer en larges plaques, couramment désignées sous



Coll. D. Bessis

**Fig. 39.6** Lésion croûteuse et inflammatoire d'une joue au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. infantum*

le terme de forme pseudo-tuberculoïde (fig. 39.7). Le type lésionnel habituel de la leishmaniose cutanée anthroponotique a une localisation particulière au visage qui fait parfois employer le terme de forme pseudo-lupique. Particulièrement récidivantes, ces lésions ont une composante allergique vraisemblable.

**Lésion végétante** Ici, la lésion n'est pas creusée dans le tégument, mais produit au contraire une prolifération en relief, que l'on qualifie, suivant la forme et l'importance de la saillie, de forme végétante (fig. 39.8), verruqueuse ou même pseudo-tumorale.

**Lésion avec dissémination lymphangitique** Dans certains cas, la lésion, de type ulcéro-croûteux par exemple, se poursuit dans son territoire drainant par un cordon lymphangitique portant des nodules ronds, fermes et indolores. Ceux-ci se palpent aisément ou s'observent même parfois directement sous la peau. Leur ponction ramène un matériel riche en parasites. Ils peuvent s'ulcérer à la peau et constituer autant de lésions secondaires.

**Types lésionnels rares** Des types lésionnels plus rares peuvent être occasionnellement rencontrés : eczématiforme, pigmenté ou nécrotique. Ils témoignent du polymorphisme lésionnel des leishmanioses.





Coll. D. Bessis

**Fig. 39.7** Lésions sèches et confluentes, pseudo-tuberculoïdes au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. infantum*

### Évolution

La lésion leishmanienne évolue de façon torpide, durant plusieurs mois, voire une ou plusieurs années. Une surinfection bactérienne secondaire est possible, qui rend le diagnostic parasitologique aléatoire et le traitement spécifique incertain.

Dans la LCL, la tendance n'est en général pas mutilante. Une exception dans le cas de « l'ulcère de gommiers » dû à *L. mexicana* : lorsque la lésion siège à l'oreille, elle peut attaquer le cartilage sous-jacent et aboutir à des amputations partielles du pavillon de l'oreille.

La lésion finit cependant par guérir spontanément, en lais-



Coll. D. Bessis

**Fig. 39.9** Cicatrice atrophique blanchâtre secondaire à une leishmaniose cutanée d'un membre

sant une cicatrice indélébile, déprimée, parfois rétractile, rosée ou blanchâtre en peau claire (fig. 39.9), hyperpigmentée sur peau sombre. Le délai de survenue de la guérison spontanée varie suivant l'espèce de *Leishmania* en cause : six mois environ pour les lésions à *L. major* ou *L. peruviana*, deux ou trois ans pour celles à *L. tropica* ou *L. guyanensis*. La guérison clinique ne correspond pas toujours à une disparition totale des parasites. Dans environ 10 % des cas,



**Fig. 39.8** Lésions végétantes, verruqueuses des membres au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. major*



Coll. D. Bessis

elle est en effet suivie, dans les mois ultérieurs, d'une résurgence *in situ*, avec réapparition d'une lésion active directement sur la cicatrice de la lésion antérieure. Cette reprise évolutive secondaire connaît également une guérison spontanée.

**Leishmaniose cutanée diffuse** La LCD correspond au pôle grave des leishmanioses cutanées : ses lésions ont tendance à se disséminer sur l'ensemble du corps, avec un caractère récidivant marqué et une aggravation progressive. L'histopathologie est caractérisée par un infiltrat dermo-épidermique homogène, composé presque exclusivement d'histiocytes vacuolisés, renfermant de très nombreux parasites, et dépourvu de lymphocytes.

Les malades atteints ont une anergie complète vis-à-vis des antigènes leishmaniens : leur réaction d'hypersensibilité retardée spécifique est négative et leurs lymphocytes ne répondent pas aux antigènes leishmaniens, ni par une prolifération, ni par la production de cytokines. La réponse cellulaire est de type TH2 avec production d'IL-4 et IL-10<sup>18,19</sup>. Cette forme rare de leishmaniose cutanée, décrite pour la première fois au Venezuela par Convit et Lapenta<sup>23</sup>, se rencontre associée au parasitisme par les espèces *L. aethiopica* dans l'Ancien Monde et *L. amazonensis* dans le Nouveau Monde. Mais au cours de cas d'immunodépression acquise, quelques tableaux de leishmaniose cutanée diffuse ont été rapportés à des espèces de *Leishmania* habituellement responsables de lésions localisées, telles *L. major*, *L. braziliensis*, voire *L. infantum*<sup>24</sup>.

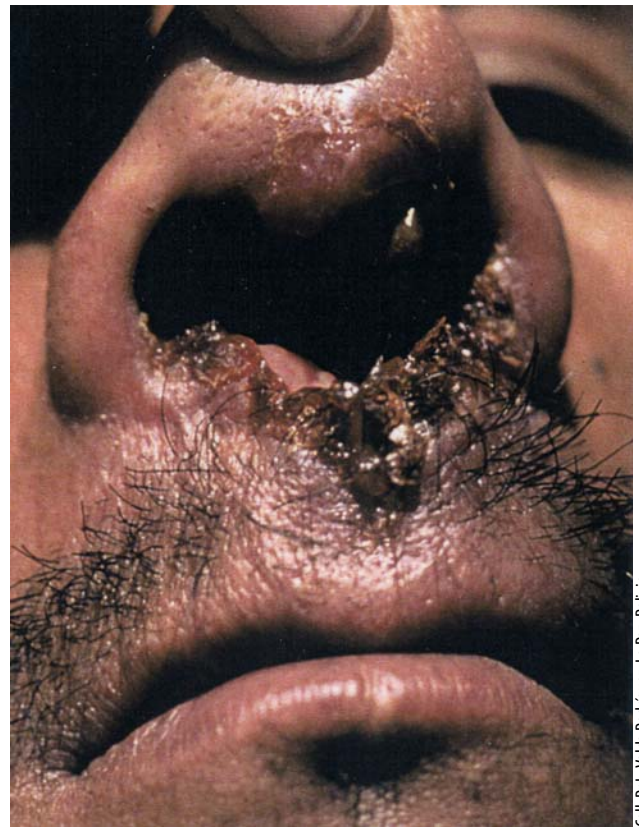
Dans la LCD, la lésion élémentaire est le nodule non ulcéré. Les nodules sont, au début, de petite taille, isolés, très nombreux et disséminés sur l'ensemble du corps, aussi bien au visage que sur les membres ou le tronc. Le nodule est riche en parasites. Au fur et à mesure de l'évolution de l'affection, les nodules augmentent de taille, deviennent confluent et forment de larges plaques infiltrées. L'aspect du malade s'apparente dès lors à celui du lépreux lépromateux, en particulier par l'aspect léonin typique du visage.

Cette forme de leishmaniose évolue vers l'aggravation, par poussées successives entrecoupées de phases de rémission. Elle est rebelle aux antileishmaniens classiques.

**Leishmaniose cutanéomuqueuse** La leishmaniose cutanéomuqueuse, ou *espundia*<sup>25</sup>, est une entité nosologique particulière due à l'espèce *L. braziliensis*, et plus rarement à *L. panamensis*. L'affection évolue en deux temps : une primo-invasion cutanée pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire.

La lésion cutanée initiale est identique, du point de vue clinique, histopathologique et immunologique, à la leishmaniose cutanée localisée de n'importe quelle espèce de *Leishmania*. Il s'agit de lésions de taille variable, le plus souvent de type ulcéré, souvent uniques, quelquefois multiples et siégeant préférentiellement sur les membres inférieurs. Leur évolution se fait en général vers la guérison spontanée qui apparaît après un temps variable : 50 % des lésions primaires guérissent en 6 mois, et 80 % en 1 an<sup>26</sup>, certaines pouvant persister de nombreuses années.

La guérison de la (ou des) lésion(s) cutanée(s) une fois acquise, l'infection leishmanienne reste quiescente pen-



Coll. Pr L. Valda Rodríguez, La Paz, Bolivie

**Fig. 39.10** Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : effondrement de la cloison nasale (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses)

dant une durée variable, pouvant être très longue, durant parfois toute la vie du sujet. Mais dans une proportion de cas non négligeable, et après une période de latence de quelques mois à de très nombreuses années, survient l'atteinte secondaire des muqueuses de la face.

La fréquence et le délai d'apparition de l'atteinte muqueuse secondaire sont variables selon les sources et les régions. On peut avancer que, globalement entre 20 et 50 % des malades ayant présenté une lésion cutanée primaire à *L. braziliensis* verront apparaître une lésion muqueuse secondaire dans un délai de 1 à 40 ans. Dans de rares cas, l'atteinte muqueuse peut être contemporaine de la lésion cutanée ; elle peut même exceptionnellement survenir sans qu'une lésion cutanée préalable n'ait été notée.

La muqueuse nasale est la première atteinte. Le malade se plaint de congestion nasale avec gêne nocturne. L'épistaxis peut être également un symptôme initial. Des parasites ont été signalés dans la muqueuse, en apparence saine, des malades<sup>27</sup>. La pyramide nasale elle-même peut être congestionnée et oedématisée.

La lésion nasale se présente au début comme un granulome inflammatoire hyperhémique de petite taille, parfois ulcéré et siégeant le plus souvent à la partie antérieure de la cloison nasale. Celle-ci, mince et cartilagineuse à cet endroit, est rapidement envahie et détruite. La perforation qui en



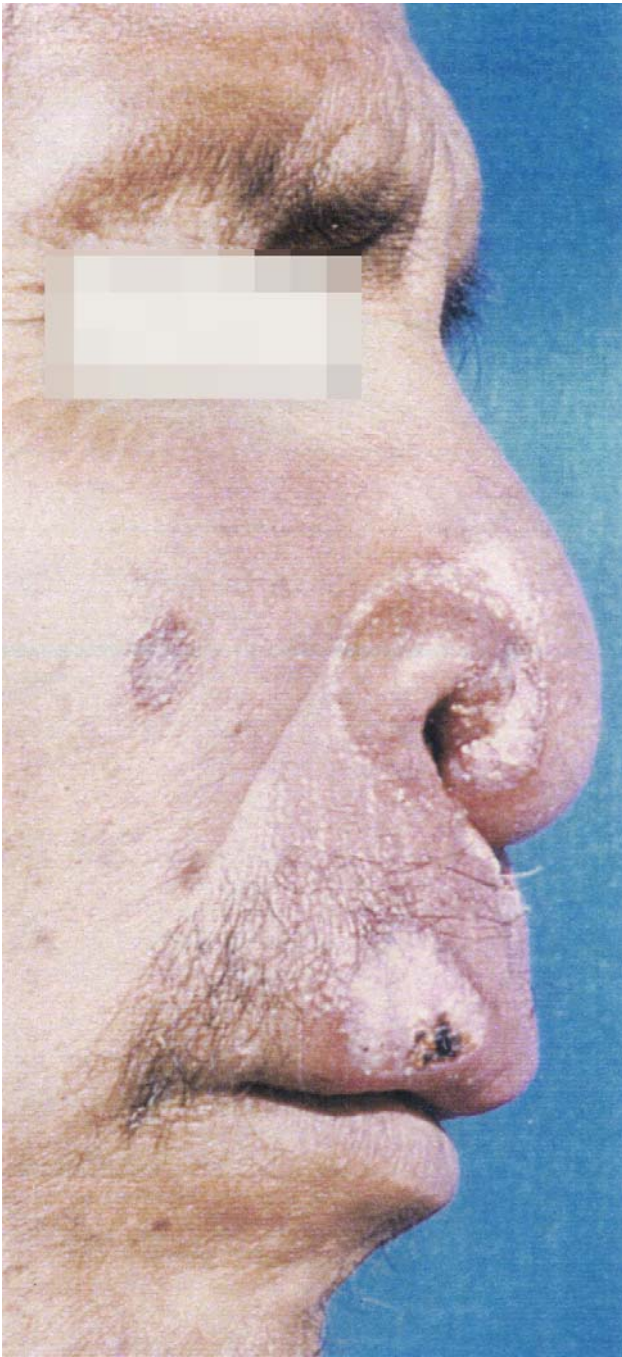
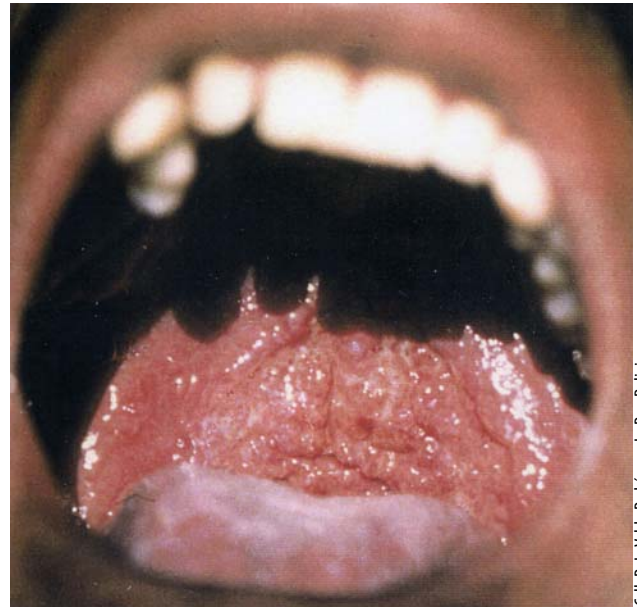


**Fig. 39.11** Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : « nez de tapir » (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses)

résulte est généralement considérée comme un symptôme quasi pathognomonique de LCM (fig. 39.10). Lorsque la destruction de la cloison s'étend à la partie osseuse, le nez du malade s'affaisse et prend une forme de « nez de tapir » (fig. 39.11).

La muqueuse buccale est atteinte par contiguïté à un stade ultérieur de l'affection. Les lésions du palais (fig. 39.12) et du voile sont le plus souvent granulomateuses et congestives. On peut y voir dessiné la classique « croix d'Escamel ». Les lésions des lèvres sont plus volontiers inflam-



Coll. Pr L. Valda Rodríguez, La Paz, Bolivie

**Fig. 39.12** Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : atteinte pharyngienne (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses)

matoires et ulcérées et s'accompagnent de destruction tissulaire (fig. 39.13). La perforation du palais, en principe tardive, met en communication les fosses nasales et la cavité buccale.

L'extension au larynx est consécutive à la localisation rhinopharyngée des lésions. Elle est d'abord infiltrative, se traduisant par une dysphonie et une toux métallique, puis granulomateuse, rétrécissant le diamètre du carrefour aéro-digestif et des voies respiratoires supérieures. La dysphagie et la gêne à l'alimentation retentissent gravement sur l'état général du patient. Une obstruction aiguë peut se produire, entraînant une détresse respiratoire pouvant être fatale. Au-delà, l'extension des lésions peut se faire vers la trachée et l'œsophage : elle a été décrite dans la littérature, mais elle est rarement mise en évidence chez les malades, faute d'exploration.

Les nécroses et les mutilations qui apparaissent dans les stades avancés sont particulièrement graves (fig. 39.14). Elles se traduisent par d'importantes pertes de substance, avec des mutilations faciales défigurantes. Le retentissement socio-psychologique est considérable : le malade isolé et exclu est parfois conduit au suicide. Il peut mourir en outre de détresse respiratoire aiguë ou de surinfection bronchopulmonaire.

La réponse immunitaire cellulaire au stade muqueux est importante, voire exagérée et caractérisée par une forte réponse lympho-proliférative aux antigènes leishmaniens. Les profils de cytokines produites sont mixtes, de type TH1 aussi bien que TH2, mais la réponse TH2 prédomine habituellement, maintenant une évolution chronique et sans guérison spontanée. Les destructions tissulaires, importantes dans cette forme de leishmaniose, sont attribuées à l'action des cellules T CD8 cytotoxiques, présentes dans les lésions.





Coll. Pr P. Desjeux, Genève

**Fig. 39.13** Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : atteinte des muqueuses buccales (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses)



## Diagnostic

Le diagnostic clinique s'oriente vers un cas de LC devant une ou des lésions circonscrites et indolores, évoluant depuis plusieurs semaines, voire plusieurs mois, chez un sujet vivant, ou ayant voyagé, en zone endémique. Le type ulcéro-croûteux classique renforce l'orientation clinique.

Le diagnostic spécifique de la LC comprend la mise en évidence directe du parasite sur frottis ou par culture, ou la détection de son ADN par PCR. Il peut théoriquement être complété par un diagnostic spécifique indirect, par mise en évidence d'une positivité du test d'hypersensibilité retardée. Toutefois l'absence d'antigène commercialisé pour la réalisation de cette intradermoréaction (dite de Monténégro) rend cette méthode diagnostique périmée.

## Prélèvement

Le prélèvement est effectué au niveau du bourrelet inflammatoire périphérique, zone active de la lésion contenant les parasites, après lavage large de la zone à l'eau et au savon et désinfection soigneuse. Si la culture est envisagée, désinfecter à l'alcool iodé, puis éliminer l'iode à l'alcool ordinaire.

Le matériel peut être obtenu de différentes manières : grattage au vaccinostyle ou à la curette (exsudat), carottage à l'aide d'un tire-nerf ou biopsie au punch. Ce matériel sert à confectionner un frottis. Il peut être mis en culture, utilisé



Coll. Pr P. Desjeux, Genève

**Fig. 39.14** Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : graves mutilations faciales (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses)

dans une PCR, inoculé au hamster ou fixé pour examen histopathologique.

## Frottis

La coloration du frottis la plus appropriée pour la détection des *Leishmania* est celle de May-Grünwald-Giemsa. Les amastigotes de *Leishmania* y apparaissent comme des corps arrondis ou ovalaires de 2 à 6 µm de diamètre, avec le noyau et le kinétoplaste colorés en violet. Ils sont situés en position intracellulaire à l'intérieur des monocytes, mais apparaissent fréquemment extracellulaires sur les frottis. L'examen direct des frottis a l'avantage de la rapidité et de la simplicité de réalisation. Sa lecture nécessite un examen prolongé de la préparation en cas de négativité ou de faible parasitisme. Sa sensibilité est limitée, nettement inférieure à celle de la PCR et de la culture. L'aspect morphologique des amastigotes ne permet pas d'identifier l'espèce leishmanienne en cause.

## Culture

Elle est pratiquée sur le classique milieu NNN (gélose au sang) ou plus récemment sur des milieux liquides (RPMI, Schneider, ...) supplémentés par 10 à 15 % de sérum de veau fœtal. L'incubation se fait à 24-26 °C<sup>28</sup>. La culture est lente et nécessite 4 à 6 semaines avant d'être déclarée négative. Elle n'est pratiquée que dans des laboratoires

hospitaliers spécialisés. En culture, le parasite se présente sous forme de promastigotes mobiles (organisme allongé de 15 à 30 µm de longueur sur 2-3 µm de largeur, avec noyau central, kinétoplaste et long flagelle libre antérieur). La culture a une meilleure sensibilité que le frottis et elle est un bon complément au diagnostic parasitologique. Elle permet l'identification ultérieure de l'espèce leishmanienne en cause par électrophorèse des iso-enzymes<sup>29</sup>, anticorps monoclonaux ou sondes spécifiques d'hybridation, ainsi que l'étude de la sensibilité aux substances médicamenteuses<sup>30</sup>. Ces techniques ne sont pratiquées que par des laboratoires spécialisés.

### Anatomopathologie

Il n'est pas exceptionnel qu'un examen anatomopathologique fait en première intention oriente vers un diagnostic de LC. L'anatomopathologie conventionnelle montre dans la majorité des cas de LC un granulome typiquement décrit comme histio-lympho-plasmocytaire, dans lequel peuvent occasionnellement se rencontrer des cellules géantes contenant des parasites. Dans les cas de LCD, le granulome est dépourvu de lymphocytes et apparaît comme un infiltrat homogène d'histiocytes riches en amastigotes.

L'immunohistochimie avec marquage par un sérum immun de souris anti-*Leishmania* et conjugué marqué à la peroxydase, permet une bonne détection du parasite sur coupe histologique, mais est limitée à de très rares centres spécialisés.

### Diagnostic moléculaire

La réaction de PCR permet la détection de l'ADN parasitaire grâce à la production de plusieurs millions ou milliards de copies d'une séquence spécifique du parasite. Elle reste pour l'instant « artisanale » (non commercialisée) et n'est pratiquée que dans quelques laboratoires spécialisés<sup>31</sup>.



## Traitement

Le traitement des leishmanioses cutanées reste difficile, en raison de la multiplicité des espèces responsables qui ont souvent une sensibilité aux produits variable. L'existence de produits dont l'efficacité n'est pas prouvée complique le problème. De nombreux produits sont réputés efficaces dans les leishmanioses cutanées au vu d'expérimentations *in vitro* ou d'essais cliniques portant sur des formes cutanées spontanément curables, menés sur des effectifs réduits et sans groupe contrôle.

La thérapeutique des LC est dominée, depuis le début du siècle, par les dérivés stibiés. La pentamidine a un rôle de produit alternatif dans certaines formes. Longtemps d'utilisation empirique, ces produits ont des propriétés et des effets mieux connus depuis une douzaine d'années et leur prescription est mieux codifiée. Ils n'en demeurent pas moins d'utilisation délicate compte tenu de leur voie d'administration principalement parentérale et de leur toxicité. Ils sont en outre coûteux, ce qui rend souvent problématique leur disponibilité dans des populations de niveau socio-économique faible, vivant dans des régions de

faible couverture médicale. Des espoirs sont aujourd'hui placés dans l'aminosidine sulfate et les imidazolés. Dans un tout autre registre, l'immunostimulation par interféron γ, imiquimod ou d'autres cytokines, a fait l'objet d'essais cliniques.

Nous envisagerons d'abord les produits disponibles et discuterons ensuite les indications en fonction des entités nosologiques en cause.

### Produits disponibles

**Antimoniés pentavalents** L'antimoniotartrate acide de potassium (émétique), utilisé en injection intraveineuse dans la trypanosomose africaine dès 1908, fut appliqué à la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) par Vianna en 1912<sup>32</sup>. Très rapidement, les sels minéraux d'antimoine furent remplacés, par des sels organiques, trivalents d'abord, puis pentavalents. Une impressionnante série de produits se sont succédés entre les deux guerres, et certains furent utilisés en pratique courante.

Les deux produits encore disponibles de nos jours sont l'antimoniate de N-méthyl glucamine, commercialisé sous le nom de Glucantime et le stibogluconate de sodium ou Pentostam. Chimiquement voisins, ils ont une teneur en antimoine distincte, de 8,5 % pour le Glucantime (85 mg/ml) et de 10 % pour le Pentostam (100 mg/ml).

Leur mécanisme d'action n'a jamais été exploré et demeure mal connu. D'autant que le sel d'antimoine est lié à un conservateur qui est apparu, vis-à-vis de certaines espèces de *Leishmania*, plus actif *in vitro* que le principe actif<sup>33</sup>. L'antimoine a une action inhibitrice sur la synthèse de l'ATP, sur l'oxydation glycolytique et sur celle des acides gras<sup>34</sup>. Enfin, il n'est pas impossible que les sels d'antimoine n'aient à être concentrés dans le macrophage ou à être transformés en métabolites actifs (dérivés trivalents) pour être efficaces. L'absorption digestive est nulle. L'injection intraveineuse d'une dose de 10 mg Sb<sup>V</sup>/kg est suivie 15 minutes plus tard d'un pic de concentration sanguine de 10 µg/ml. L'élimination urinaire est rapide et, en principe, les antimoniés ne sont plus détectés dans les urines après la 48<sup>e</sup> heure, mais leur élimination peut être incomplète, avec possibilité d'accumulation. La concentration sérique résiduelle augmente progressivement, ce qui pourrait expliquer l'apparition possible de la stibio-intoxication.

L'efficacité des antimoniés dans le traitement des leishmanioses, tant viscérales que cutanées ou muqueuses, est confirmée par plus d'un demi-siècle d'utilisation, et plus de 15 essais randomisés. Pourtant, ces produits ont fait l'objet de recommandations d'emploi très diverses. En fait, des essais randomisés ont montré que l'efficacité de ces produits était corrélée à la dose cumulée administrée, ce qui a conduit à la recommandation de traiter à la dose de 20 mg Sb<sup>V</sup>/kg/j, sans limitation de dose<sup>35</sup>.

Le défaut de réponse aux antimoniés de certaines formes de leishmanioses a été signalé à maintes reprises dans certains foyers endémiques de LC de l'Ancien Monde ou de LCM en Amérique du Sud. Il ne saurait toutefois être automatiquement rapporté à une résistance de la souche de parasite, en raison de la multiplicité des protocoles thérapeu-

tiques employés et de la variation des doses d'antimoine administrées et de la différence de sensibilité des espèces. Une étude en Iran a toutefois récemment corrélé la sensibilité de l'isolat à l'antimoine *in vitro* à l'évolution clinique dans le cadre de la leishmaniose cutanée à *L. tropica* <sup>36</sup>.

Bien que de nombreux effets collatéraux aient été attribués aux antimoniés, la rareté d'effets secondaires cliniquement graves rapportés justifie la poursuite de leur utilisation. En particulier, peu d'accidents mortels ont été signalés depuis le début de l'utilisation du Glucantime et du Pentostam, mais la méconnaissance de leurs effets sur le fœtus entraîne toujours leur contre-indication au cours de la grossesse.

Certains de ces effets secondaires peuvent se manifester dès les premières injections et régressent à l'arrêt de celles-ci. Ils sont de type anaphylactique : hyperthermie, frissons, arthromyalgie, éruption cutanée, toux coqueluchoïde, tachycardie, lipothymies, hémorragies, troubles digestifs. D'autres augmentent en fréquence et en intensité au cours du traitement et sont peut-être en lien avec l'accumulation de produit. Il s'agit de signes généraux (hyperthermie, polynévrites, myalgies, arthralgies), de troubles cardiaques (bradycardie, aplatissement ou inversion de l'onde T, allongement de QT, sous-décalage du segment ST, mort subite), d'atteintes hépatiques (élévation des transaminases), pancréatiques (élévation des taux sériques d'amylase et de lipase) ou rénales, d'accidents hématologiques pouvant porter sur les trois lignées (anémie, agranulocytose, hémorragies). Il convient toutefois de remarquer qu'il peut être parfois difficile de faire la part entre les effets secondaires du médicament et les signes propres de la maladie.

Le Glucantime se présente sous forme d'ampoules de 5 ml contenant 1,5 g de sel, soit 425 mg d'antimoine pentavalent. La voie d'injection la plus couramment utilisée est la voie intramusculaire profonde. Le produit peut également être utilisé en infiltration perlésionnelle dans les LCL non disséminantes.

La posologie actuelle découlant des recommandations de l'OMS et formulée par Herwaldt et Berman <sup>35</sup> est de 20 mg Sb<sup>V</sup>/kg/j, en cure de 20 jours dans la LC, de 28 jours dans la LCM. Le produit est administré à dose pleine d'emblée sans problème particulier, bien que certains auteurs préconisent des doses progressives, en général le quart de la dose le premier jour, la demi-dose le deuxième et la dose complète le troisième. La dose quotidienne est administrée en une seule injection, son fractionnement en deux doses quotidiennes n'apportant aucun effet supplémentaire.

**Amphotéricine B** Antibiotique polyénique isolé en 1955 d'un *Streptomyces* du sol, l'amphotéricine B est un antifongique puissant utilisé dans le traitement des mycoses systémiques. Elle provoque des modifications de la perméabilité de la membrane parasitaire, entraînant une perte de substances vitales. Elle agirait en outre également sur les macrophages en stimulant leur production et en augmentant leurs capacités phagocytaires.

Les concentrations plasmatiques efficaces sont de l'ordre de 0,5 à 2 µg/ml. Elles sont rapidement atteintes, et même dépassées, dès le début de la perfusion et persistent au-delà de 24 heures. L'élimination du produit est urinaire et

lente : 40 % est excrété pendant les sept jours qui suivent l'administration.

L'amphotéricine B est un antileishmanien très puissant, dont l'efficacité chez le hamster expérimentalement infecté est supérieure à celle des antimoniés. De même, dans le traitement de la LCM grave, elle a montré une efficacité supérieure aux antimoniés.

Les effets secondaires de l'amphotéricine B sont de deux types. Les signes d'intolérance surviennent au moment de la perfusion et comprennent frissons, céphalées, crampes, hypotension, vertiges, paresthésies, convulsions et vomissements. Exceptionnellement ont été rapportés choc anaphylactique, collapsus cardiovasculaire, voire arrêt cardiaque. Ces manifestations sont habituellement contrôlées par le ralentissement de la perfusion ou l'adjonction de corticoïdes dans le liquide de perfusion.

La toxicité de l'amphotéricine B est à la fois rénale et hématologique. La néphrotoxicité est dose-dépendante, liée à la baisse de filtration glomérulaire provoquée par le produit. Les atteintes glomérulaires et tubulaires peuvent aboutir à une insuffisance rénale, généralement réversible après l'arrêt du traitement, sauf pour des doses totales élevées, supérieures à 4 g. Les troubles électrolytiques, avec hypokaliémie, sont relativement fréquents. La toxicité directe de l'amphotéricine B sur la moelle osseuse et la diminution de la production d'érythropoïétine qu'elle entraîne peuvent être responsables d'anémie, plus rarement de leucopénie et agranulocytose, et exceptionnellement de thrombopénie. L'amphotéricine B désoxycholate classique, ou Fungizone, se présente en flacons de 50 mg. Elle s'utilise seulement en perfusion intraveineuse lente (6 à 8 heures), après dissolution du produit dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %.

Les perfusions sont administrées un jour sur l'autre, sur des malades alités, sous surveillance médicale constante. Pour éviter les effets liés à la perfusion, on associe des antihistaminiques injectables 30 minutes avant la perfusion, ou des corticoïdes directement dans le liquide de perfusion (1 mg de dexaméthasone par flacon, par exemple). Le traitement est institué à doses progressives en commençant par une posologie de 0,1 à 0,5 mg/kg/j, pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg et par perfusion. Certains auteurs instituent d'emblée la dose de 1 mg/kg et administrent sans inconvénient des perfusions quotidiennes <sup>37</sup>. Des guérisons peuvent s'obtenir à partir d'une dose totale de 1 g, mais elles nécessitent souvent de dépasser 2 g. Au-delà de 3 g, une surveillance très étroite de la fonction rénale s'impose.

**Amphotéricine B encapsulée** Une formulation de l'amphotéricine B encapsulée dans un liposome unilamellaire est disponible depuis quelques années (Ambisome). Elle consiste dans l'incorporation d'amphotéricine B dans la bicouche membranaire d'un liposome, par une association non covalente avec les phospholipides et le cholestérol composant cette membrane.

L'amphotéricine B encapsulée ne se dissocie pas des liposomes en milieu aqueux. Elle demeure dans la circulation générale, d'où elle est captée par les cellules du système des phagocytes mononucléés. Le produit s'accumule dans les



tissus infectés et les cellules, en particulier les macrophages. L'amphotéricine B encapsulée interagit de façon minime avec les cellules de mammifères. Ses modalités d'action sur les *Leishmania* sont supposées être les mêmes que celles de l'amphotéricine B conventionnelle.

L'injection intraveineuse de 3 à 5 mg/kg d'Ambisome est suivie de pics élevés et durables de concentration sérique d'amphotéricine B ; la demi-vie d'élimination du produit estimée à 26-38 heures suggère que les effets thérapeutiques de l'amphotéricine B soient prolongés. L'Ambisome se concentre dans le foie et la rate, et à un degré moindre dans le rein et le cœur.

L'Ambisome a montré une activité *in vitro* vis-à-vis des souches de divers champignons au moins égale à celle de l'amphotéricine B conventionnelle, et le plus souvent supérieure. Son activité clinique a été démontrée dans le cas de diverses mycoses profondes et dans la leishmaniose viscérale, où plusieurs essais probants ont été réalisés depuis 1991<sup>38</sup> et ont permis de préciser les modalités d'utilisation. Une étude récente<sup>39</sup> a montré son intérêt dans le traitement des lésions cutanées à *L. braziliensis*.

Les études faites chez le rat montrent que l'Ambisome a une toxicité très nettement moindre que l'amphotéricine B conventionnelle (de l'ordre de 50 à 75 fois moindre environ). Cette faible toxicité résulte vraisemblablement de la grande stabilité du complexe lipidique qui retient la substance encapsulée, et de la forte teneur en cholestérol. L'accumulation hépatique de l'Ambisome suggère qu'une hépatotoxicité puisse être observée à doses élevées.

L'Ambisome est présenté sous forme d'ampoules de 50 mg d'amphotéricine B. Après reconstitution de la poudre de dilution dans 200 ml de soluté glucosé à 5 %, le produit est passé en perfusion intraveineuse en 30 à 60 minutes. Depuis le début de l'utilisation de l'Ambisome dans la LV, en 1991, plusieurs protocoles successifs ont été proposés, la tendance étant à l'allègement des doses<sup>40</sup>. Le traitement actuel chez l'immunocompétent comprend 6 perfusions sur 10 jours, avec une dose totale de 20 mg/kg. Dans l'article de Brown *et al.*<sup>39</sup>, une injection quotidienne de 3 mg/kg durant 7 jours est suivie d'une injection deux fois par semaine durant 3 semaines, à la même dose, soit une dose totale de 40 mg/kg.

**Pentamidine** La pentamidine est une diamine aromatique synthétisée dès la fin des années 1930. Il en existait deux sels : le mésylate de pentamidine, dont la spécialité, la Lomidine a été retirée du marché en 1990 et n'existe plus que pour l'usage vétérinaire, et l'iséthionate de pentamidine, commercialisé sous le nom de Pentacarinate.

La pentamidine inhibe la synthèse de l'ADN parasite par blocage de la thymidine synthétase et par fixation à l'ARN de transfert. L'absorption digestive du produit est nulle. Son administration parentérale est suivie d'une concentration sanguine fugace avec distribution rapide et fixation tissulaire intense, principalement au niveau du poumon et du rein. L'élimination est lente et se fait par voie rénale.

Le mésylate de pentamidine a été largement utilisé comme substance de première intention dans le traitement de la LC à *L. guyanensis* en Guyane française<sup>41</sup>. Son efficacité

paraissait légèrement supérieure à celle de l'iséthionate, avec cependant un effet diabétogène plus marqué.

La pentamidine peut développer des effets collatéraux immédiats et des effets toxiques consécutifs à l'accumulation du produit. Les effets immédiats suivent l'injection d'une dose thérapeutique par voie intraveineuse (75 % des cas, sauf si l'injection est passée en perfusion lente, d'une heure environ) ou intramusculaire (9 % des cas)<sup>42</sup>. Ces effets sont soit généraux, et de type allergique (hypotension, tachycardie, nausées et/ou vomissements, érythème facial, prurit, goût désagréable, hallucinations, syncope), soit locaux (urticaire au site d'injection, phlébite ou thrombose veineuse en cas d'injection IV, abcès stérile et/ou nécrose de la peau sus-jacente en cas d'injection IM) (fig. 39.15).



Fig. 39.15 Placard érysipéloïde d'une fesse après injection de pentamidine

Les effets toxiques survenant au cours d'une série d'injections peuvent atteindre le rein, le pancréas, les lignées sanguines. Une altération de la filtration glomérulaire survient dans 25 % des cas et peut être responsable d'une insuffisance rénale légère et réversible. Les troubles du métabolisme du glucose sont liés à la toxicité directe du produit sur les cellules pancréatiques. Ils vont d'épisodes d'hypoglycémie immédiate suivie d'hyperglycémie secondaire, à l'induction de diabète insulino-dépendant (5 % des sujets) et à de rares cas de pancréatite aiguë d'évolution fatale. L'atteinte des lignées sanguines peut se manifester par une leucopénie avec neutropénie, plus rarement par une anémie ou une thrombopénie. Ces effets toxiques sont toutefois dépendants de la dose : il n'a pas été observé d'effet indésirable grave, en particulier pas de diabète, à la suite d'un nombre limité d'injections (trois ou quatre).

D'autres signes de toxicité peuvent se manifester exceptionnellement : cytolysé hépatique (élévation des transaminases), ou même hépatite symptomatique, troubles de la calcémie, symptômes cardiaques (anomalies de QT, rarement torsade de pointes).

Le Pentacarinate se présente sous forme d'ampoules contenant 300 mg d'iséthionate de pentamidine. Il s'utilise par voie parentérale, à la dose de 4 mg/kg et par injection. Les injections doivent être réalisées chez un malade alité et à jeun. Le flacon est dissous dans 10 ml d'eau stérile, la suspension

étant administrée en une seule injection intramusculaire ou diluée dans 50 à 250 ml de soluté glucosé à 5 % et administrée en perfusion lente d'une heure. L'intervalle entre deux injections est de 48 heures et le nombre d'injections dépend de la forme de leishmaniose : trois à quatre injections est le nombre le plus couramment admis. Récemment, Roussel *et al.*<sup>43</sup> ont proposé une injection unique à 7 mg/kg pour traiter le LC à *L. guyanensis* en Guyane française.

**Aminosidine sulfate** L'aminosidine est un antibiotique aminoside naturel à noyau désoxystreptamine, produit par un *Streptomyces* et de formule chimique identique à la paromomycine.

On suppose que le mode d'action de l'aminosidine est analogue à celui de la streptomycine et que ce produit agit en inhibant la synthèse de protéines parasitaires par liaison au ribosome.

L'aminosidine administrée par voie orale n'est que faiblement absorbée et est éliminée sans modification par voie intestinale. L'injection parentérale d'une dose de 1 g conduit à un pic de concentration de 40 mg/l en une heure. Le produit se lie faiblement aux protéines sériques. Il est éliminé par voie rénale.

L'aminosidine a une activité antiparasitaire dirigée contre certains protozoaires (amibes, *Giardia*, *Leishmania*) et contre divers cestodes intestinaux. Elle est proche de la monomycine employée couramment par les auteurs soviétiques depuis de nombreuses années pour le traitement des LC. Elle s'est révélée particulièrement efficace par voie parentérale dans le traitement de la LV, seule ou en association synergique avec les sels d'antimoine, au Kenya<sup>44</sup> et en Inde<sup>45</sup>. Dans les LC, son utilisation parentérale est apparue aux utilisateurs d'efficacité plus réduite, inférieure à celle des antimonies pentavalents<sup>46,47</sup>.

En onguent, elle semble efficace pour traiter certaines formes de LC, mais des essais comparatifs sont encore nécessaires. Une formulation contenant du chlorure de méthyl benzethonium est commercialisée en Israël (Leshcutan) avec une efficacité probable sur *L. major*<sup>48</sup>, mais au prix d'une toxicité locale considérée par certains auteurs comme incompatible avec un usage ambulatoire. Une formulation sans chlorure de méthyl benzethonium est mieux tolérée<sup>49</sup>, mais son administration pendant 2 semaines a été cliniquement inefficace en Iran<sup>50</sup> et en Tunisie<sup>51</sup>. La prolongation du traitement à 4 semaines augmente l'efficacité mais reste suboptimale<sup>52</sup>. Une troisième formulation développée par l'armée américaine a raccourci le délai de cicatrisation en Colombie<sup>53</sup> et s'est surtout avérée de tolérance locale bonne et significativement plus efficace que le placebo en Tunisie avec plus de 95 % de guérison à 7 semaines<sup>54</sup>. Des efforts sont en cours pour que cette formulation obtienne une autorisation de mise sur le marché et soit convenablement mise à disposition dans les zones d'endémie.

La toxicité est celle des aminosides, rénale et cochléovestibulaire mais la fréquence des effets secondaires est réduite. En particulier, dans les essais cliniques réalisés, elle apparaît toujours inférieure à celle des dérivés antimonies.

L'aminosidine a été commercialisée en Italie sous le nom

de Gabbromicina par Farmitalia-Carlo Erba, mais elle n'est pas disponible en France. La forme injectable est utilisée à la dose de 12 à 16 mg/kg/j durant 20 jours. L'association du produit aux antimonies a permis de diminuer la durée du traitement avec des effets similaires<sup>44</sup>.

Une formulation en onguent à 15 % dans la paraffine avec 10 % d'urée a donné de bons résultats en termes d'efficacité et de tolérance dans la LC de l'Ancien Monde<sup>49</sup>.

**Allopurinol** L'allopurinol est un analogue structural de l'hypoxanthine couramment utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie. Il intervient dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasite pour lequel il a un effet létal.

Son absorption digestive est relativement rapide et la concentration plasmatique du produit est maximale en 30 à 60 minutes. Sa demi-vie dans le plasma est de 2 à 3 heures. Le produit et ses métabolites (oxypurinol et allopurinol riboside) se distribuent dans tous les compartiments aqueux de l'organisme, à l'exception du système nerveux. L'élimination du produit est rapide et majoritairement rénale.

L'utilisation de l'allopurinol dans le traitement des leishmanioses humaines a été motivée par l'efficacité du produit *in vitro*. Des essais cliniques du produit, seul ou en association aux antimonies, effectués dans diverses formes de leishmanioses, viscérale, cutanée et muqueuse, ont montré des résultats contradictoires, qui nécessitent une validation préalable. Dans des essais randomisés sur des séries de patients importantes, l'association allopurinol/antimonies n'est pas plus efficace que l'antimoine seul, aussi bien dans la LV que dans la LCM. En revanche, dans la LCL à *L. panamensis*, l'allopurinol soit seul, soit en association avec les antimonies, s'est avéré efficace<sup>55</sup>. Cet essai a pourtant été rapidement contredit par celui de Velez *et al.*<sup>56</sup>.

Les effets collatéraux de l'allopurinol sont limités à des troubles digestifs, des intolérances cutanées ou de rares cas d'hypersensibilité généralisée.

L'allopurinol se présente sous forme de comprimés à 100, 200 ou 300 mg. Il s'administre par voie orale, ce qui, joint à sa faible toxicité, représente un avantage non négligeable. Il s'administre à la dose de 20 mg/kg/j, répartis en 2 ou 3 prises, pendant un temps pouvant être long (8 à 12 semaines).

**Imidazolés** Les dérivés imidazolés constituent une famille particulièrement fournie d'antifongiques de synthèse. Certains d'entre eux, dont le kétoconazole ou Nizoral, l'itraconazole ou Sporanox et le fluconazole ou Diflucan, sont crédités d'une activité antileishmanienne pas toujours définitivement établie.

Les imidazolés inhibent le cytochrome P450, bloquant la synthèse des stérols membranaires. Leur activité aboutit à une désorganisation interne des organelles aboutissant à la mort cellulaire.

Les imidazolés sont absorbés par voie digestive. Les taux plasmatiques maxima sont rapidement atteints. La distribution des produits se fait non seulement dans les organes profonds, mais aussi dans les organes superficiels comme la peau, les poils et les glandes sébacées. Les imidazolés sont métabolisés par le foie.

Les imidazolés présentent un large spectre d'activité sur la plupart des agents des mycoses superficielles et profondes. La facilité de leur administration orale et leur bonne tolérance les ont fait appliquer au traitement de diverses formes de LC tant de l'Ancien que du Nouveau Monde, avec des résultats contradictoires. De quelques essais portant sur des groupes conséquents ou conduits avec groupe-contrôle, il ressort que le kétoconazole a une efficacité assez bonne dans la LC à *L. mexicana*<sup>57</sup>. Il est peu efficace, avec des taux de guérison ne dépassant pas 30 % dans les LC à *L. guyanensis*<sup>58</sup> ou *L. braziliensis*<sup>57</sup>. L'itraconazole a été efficace dans seulement 25 % des cas de LC en Colombie<sup>59</sup>, contre 60 % en Inde<sup>60</sup>. Dans une large étude iranienne (131 patients) menée en double aveugle, son efficacité était très légèrement supérieure à celle du placebo (59 % de guérison contre 44 %)<sup>61</sup>. Pour le fluconazole, un essai avec contrôle mené dans la LC à *L. major* en Arabie Saoudite<sup>62</sup> a conclu à une bonne efficacité du produit (75 % de guérison, contre 34 % dans le groupe contrôle).

La tolérance des imidazolés est bonne et leurs effets secondaires rares. Dans le cas du kétoconazole, les signes d'intolérance digestive (nausées, vomissements) ou cutanée (prurit, rash, urticaire) sont exceptionnels. Les effets secondaires hépatiques sont rares et vont d'une simple élévation transitoire des transaminases à des troubles hépatiques symptomatiques, voire exceptionnellement à une hépatite toxique. Des réactions endocriniennes peuvent par ailleurs se rencontrer chez des sujets traités par des doses quotidiennes fortes. L'itraconazole a une toxicité, en particulier une hépatotoxicité, plus faible que le kétoconazole.

Les imidazolés sont présentés en comprimés dosés à 200 mg (kétoconazole) et gélules dosées à 100 mg (itraconazole). Leur solubilité est accrue en milieu acide et riche en graisse, d'où la recommandation de prendre le médicament de préférence en début de repas et avec des boissons à pH acide.

Les doses les plus courantes au cours des essais thérapeutiques dans la LC ont été de 200 à 400 mg/j pour l'adulte, pendant 1 à 3 mois.

**Miltéfosine** Phospholipide alkylé originellement développé comme antitumoral, la miltéfosine est active sur la membrane cellulaire (transport et transduction du signal). Elle intervient plus spécifiquement dans la synthèse des phospholipides de *Leishmania*. Elle a de plus une activité immunomodulatrice sur les cellules T et les macrophages. Elle a prouvé son efficacité dans la leishmaniose murine expérimentale<sup>63</sup>.

La réalisation de trois essais cliniques de phase 2 en Inde a montré une grande efficacité du produit (97 % environ de guérison à 6 mois) avec une dose optimale de 100 mg/j pendant 4 semaines. En Inde encore, des essais de phase 3 ont montré une efficacité à la dose 1,5 mg/kg (90 % de guérison), et des essais de phase 4 sont en cours de réalisation. L'expérience de plus de 700 cas traités en Inde montre un taux de guérisons initiales de 99 %, et taux de guérisons finales de 92 %. Elle est de plus efficace dans les cas de LV résistante aux antimonies pentavalents. En revanche, les premiers résultats des essais chez les patients co-infectés

par le VIH sont peu encourageants<sup>64</sup>.

La tolérance de la miltéfosine est en général bonne. Les effets secondaires sont légers, selon les auteurs indiens : vomissements (peu sévères, 40 % des cas), diarrhée légère (20 % des cas), élévation transitoire des enzymes hépatiques. Plus rarement s'observent des allergies cutanées et un certain degré de néphrotoxicité. Il s'agit en outre d'un médicament tératogène, contre-indiqué chez la femme enceinte ou refusant la contraception.

La miltéfosine est le premier antileishmanien de voie d'administration orale. Le produit est rapidement absorbé au niveau intestinal et a une demi-vie plasmatique de 8 jours. Disponible en Inde et en Allemagne (Impavido de Zentaris) sous forme de comprimés de 50 mg, il est préconisé dans le traitement de la LV en Inde aux doses de 50 à 100 mg par jour, selon le poids (< 25 kg ou > 25 kg) pour une durée de 4 semaines. Chez l'enfant la dose en est de 2,5 mg/kg. Des essais en cours en Bolivie font apparaître une efficacité de la miltéfosine dans la leishmaniose muqueuse à *L. braziliensis*<sup>65</sup>. Mais on note son inefficacité sur la LC à *L. braziliensis* et *L. mexicana* au Guatemala<sup>65</sup>, malgré une bonne efficacité sur *L. panamensis*<sup>66</sup>.

**Immunomodulateurs** L'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T *helper* et les cellules tueuses NK après stimulation par certains antigènes ou mitogènes. Il possède de nombreuses propriétés immunomodulatrices, dont l'activation des macrophages. L'interféron  $\gamma$ -1b recombinant humain est actuellement produit industriellement par génie génétique chez *Escherichia coli* (Imukin, Boehringer Ingelheim) et utilisé en association pour réduire les infections graves chez les patients présentant une agranulocytose chronique.

Le défaut d'activation des macrophages parasités par IFN- $\gamma$  est considéré comme un des éléments fondamentaux du développement de l'infection leishmanienne. C'est pourquoi l'apport d'IFN- $\gamma$  de synthèse est conçu comme moyen thérapeutique substitutif destiné à relancer la production de radicaux oxygénés et de dérivés nitrogénés et à augmenter l'activité microbicide des macrophages. Mais cette lymphokine possède des effets pléiotropes et n'agit pas uniquement par une activation des macrophages. Ses effets antileishmaniens reposent également sur d'autres propriétés immunomodulatrices, dont l'augmentation de l'expression des molécules d'histocompatibilité de classe II à la surface des macrophages et la présentation de l'antigène aux lymphocytes T, l'action sur la différenciation des lymphocytes Th0 en Th1 et la prolifération des Th1, ainsi que la stimulation des cellules cytotoxiques NK et CD8. Enfin, l'IFN- $\gamma$  est connu pour accroître *in vitro* l'activité antileishmanienne des dérivés antimonies<sup>67</sup>.

Après une injection intramusculaire de 100  $\mu$ g/m<sup>2</sup> de surface corporelle chez l'adulte, les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 4 heures. L'élimination est rapide et totale. Des injections quotidiennes répétées n'entraînent ni phénomène d'accumulation, ni apparition d'anticorps anti-IFN- $\gamma$ .

Divers essais cliniques combinant IFN- $\gamma$  et dérivés antimonies ont montré une efficacité certaine de cette associa-



tion dans la LV<sup>68,69</sup> et dans la LCM grave résistante aux antimonies<sup>70</sup>. Les résultats ont été jugés très positifs avec des améliorations plus rapides et des guérisons plus importantes que dans les groupes traités exclusivement par antimonies pentavalents. En revanche, l'injection périlésionnelle d'IFN- $\gamma$  dans la LCL est apparue moins efficace que celle d'antimonies.

La toxicité clinique et biologique de l'IFN- $\gamma$  est dépendante de la dose et de la fréquence des injections. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont la fièvre, des céphalées, des frissons, des myalgies et une asthénie. Plus rarement se produisent des nausées, des vomissements, des arthralgies ou un rash cutané transitoire pouvant nécessiter l'arrêt du traitement. Avec des doses supérieures à 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  peuvent apparaître des troubles neurologiques (vertiges, trouble de la marche, diminution des facultés intellectuelles), une neutropénie ou une élévation des enzymes hépatiques. Ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement.

Dans les trois principaux essais thérapeutiques réalisés<sup>68-70</sup>, l'IFN- $\gamma$  était utilisé en injection intramusculaire quotidienne de 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ , durant 30 à 60 jours et en association avec les dérivés antimonies, aux doses usuelles. Il est certain que ces expériences peuvent apparaître limitées et nécessitent la réalisation de nouveaux essais portant sur des séries consécutives de patients.

L'imiquimod est une molécule de synthèse douée de propriétés immunomodulatrices locales, qui induit la production d'interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) par les monocytes/macrophages. Les processus pathologiques répondant à la thérapeutique par interféron recombinant constituent des cibles possibles pour ce produit. Sous forme de crème à 5 % (Aldara) elle est principalement utilisée dans le traitement des lésions génitales externes à papillomavirus humain.

L'imiquimod a montré une activité leishmanicide sur les macrophages infectés *in vitro*, et *in vivo* dans la leishmaniose expérimentale de la souris<sup>71</sup>. Utilisé seul dans la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde, l'imiquimod s'est révélé inefficace à guérir<sup>72</sup>. En revanche, associé aux antimonies pentavalents, dans un essai thérapeutique avec groupe contrôle, il a montré une accélération de la guérison des lésions cutanées et une amélioration de la qualité de la cicatrice<sup>73</sup>. Davantage d'essais sont nécessaires pour pouvoir définir la place de ce produit dans le traitement des leishmanioses cutanées.



## Indications

La grande variabilité des formes cliniques et évolutives de leishmanioses et leurs différences de gravité incitent à poser les indications thérapeutiques au cas par cas, d'autant que les produits classiques disponibles ont une toxicité non négligeable.

La première question posée peut être celle de l'opportunité du traitement. Il est bien certain que dans les formes de LCL sans tendance à la diffusion et guérissant spontanément en moins de six mois (par exemple la LCL à *L. major* ou à *L. peruviana*), l'intérêt même du traitement peut se

discuter. Les LCL à longue durée d'évolution, parfois récidivantes, ou pouvant atteindre les muqueuses (*L. tropica*, *L. braziliensis*, *L. panamensis*) imposent un traitement rapide, de préférence par voie générale, pour tenter d'éviter la diffusion. Doivent impérativement être traités tous les cas d'atteinte muqueuse, afin d'éviter les mutilations dramatiques de cette forme clinique, ainsi que la LCD.

Une fois prise la décision de traiter, se pose le choix du produit. Vouloir baser ce choix sur l'espèce en cause est certainement l'attitude la plus pertinente. En effet, un certain nombre d'essais thérapeutiques contrôlés existent qui permettent un choix de produits selon l'espèce fondé sur une efficacité observée au cours d'un ou de plusieurs essais randomisés. Cette démarche n'est pourtant pas souvent possible, l'espèce étant rarement connue au moment de l'institution du traitement ; en effet plusieurs espèces de *Leishmania* sévissent souvent dans le pays de contamination, la recherche de l'identification de l'espèce n'est pas systématique et, lorsqu'elle est effectuée, elle nécessite un délai de réalisation.

## Leishmaniose cutanée localisée

La conduite à tenir face à une LCL dépend du type de leishmaniose, de l'espèce en cause lorsque cette donnée est disponible, des caractères de la lésion, du risque de dissémination et de l'avis du malade. Schématiquement, trois attitudes distinctes peuvent être envisagées : abstention thérapeutique pure et simple, traitement local ou traitement général.

L'abstention thérapeutique peut occasionnellement se justifier dans certaines formes bénignes et d'évolution rapide telle la LCL à *L. major* ou à *L. peruviana*, par exemple. Pour tant soit peu que le diagnostic n'ait pas été fait précocement, doit-on faire courir un risque thérapeutique à un patient qui n'a plus que quelques semaines d'évolution à attendre pour voir guérir spontanément sa lésion ? La préférence du malade est évidemment déterminante dans ce choix. L'essai thérapeutique réalisé en 1986 par Belazzoug et Neal dans la LC à *L. major* en Algérie est, de ce point de vue, éloquent : ces auteurs ont obtenu 59 % de guérison dans le groupe ayant reçu le placebo, contre seulement 47 % dans le groupe traité par antimoniate de N-méthyl glucamine<sup>74</sup>.

Le traitement local peut se concevoir en cas de lésion unique (ou en nombre réduit), sans diffusion lymphangitique, siégeant en dehors de zones périartérielles ou périarticulaires et due à une espèce ne diffusant pas secondairement aux muqueuses. De nombreux moyens physiques ont été proposés, dont la thermothérapie, la cryothérapie, la radiothérapie et l'exérèse chirurgicale. De même, diverses substances médicamenteuses ont été proposées pour application topique, sans que l'on ne bénéficie de suffisamment de recul pour apprécier leur efficacité réelle. La simple occlusion par un film de polyuréthane a un effet favorable sur l'évolution de la lésion. Les infiltrations périlésionnelles d'antimonies pentavalents, associés ou non à la cryothérapie, représentent le mode de traitement local le plus efficace pour les lésions à *L. infantum* ou *L. tro-*

*pica*. Suivant les protocoles, on pratique de 2 à 10 infiltrations de 1 à 5 ml de sel pentavalent d'antimoine, de 2 à 7 jours d'intervalle. On peut ajouter au produit un anesthésique local, afin que l'infiltration ne soit pas douloureuse.

Le traitement général peut faire appel à des médicaments oraux ou à des produits d'administration parentérale. Les imidazolés sont des produits d'efficacité limitée à certaines espèces et nécessitant une administration de longue durée (environ deux mois). Ils ne sont indiqués que dans les cas de LCL à *L. major* (fluconazole) ou *L. mexicana* (kétoconazole). La voie parentérale, quant à elle, sera d'emblée choisie lorsque la LC est de type récidivant, si elle s'accompagne de diffusion lymphangitique, ou si l'espèce en cause peut diffuser aux muqueuses (*L. braziliensis* et *L. panamensis*) ou générer la LCD (*L. amazonensis* et *L. aethiopica*). De même, on s'adressera à la voie parentérale en cas de LCL survenant chez un sujet immunodéprimé, ou comme recours en cas d'échec du traitement de première intention. Le traitement parentéral classique est fondé sur une cure de 20 jours d'antimonié pentavalent à la dose de 20 mg Sb<sup>v</sup>/kg/j.

Une série de trois ou quatre injections intramusculaires de pentamidine, séparées chacune par un intervalle de deux ou trois jours, représente le traitement de première intention d'une LCL à *L. guyanensis* et à *L. panamensis*<sup>59,75</sup>.

### Leishmaniose cutanée diffuse

Une fois établie, la LCD s'avère résistante à long terme à la thérapeutique, bien que les antimoniés pentavalents par voie générale puissent en améliorer le tableau clinique de façon temporaire. La pentamidine a fait également preuve d'un certain degré d'efficacité, mais à des doses très fortes, voisines de la toxicité. L'association aminosidine-antimonié pentavalent a donné d'excellents résultats chez deux patients éthiopiens<sup>76</sup>.

Cette forme sévère de la maladie est justiciable de toutes les avancées thérapeutiques obtenues ces dernières années dans le traitement des leishmanioses et tout particulièrement, de l'usage de l'amphotéricine B encapsulée. De même l'IFN- $\gamma$  représente un produit d'indication logique, compte tenu du contexte pathogénique. Des essais sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des produits et définir des protocoles optimaux, mais ces essais risquent de demander un temps certain, compte tenu du faible nombre des malades.

### Leishmaniose cutanéomuqueuse

Le traitement de la lésion cutanée primaire de la LCM, principalement à *L. braziliensis*, s'impose pour éviter si possible la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales. Toutefois, il a été montré qu'un traitement bien conduit n'empêchait pas la survenue d'une atteinte muqueuse ultérieure. Le traitement recommandé est encore l'antimonié pentavalent à la dose de 20 mg Sb<sup>v</sup>/kg/j pendant 20 jours. Une publication récente rapporte la guérison d'un cas par amphotéricine B liposomale<sup>39</sup>, une observation à vérifier. Le traitement des atteintes muqueuses doit être aussi précoce que possible afin de limiter l'extension des mutilations. Les antimoniés s'utilisent à la dose standard recommandée, en cure de 28 jours. Le taux de guérison obtenu varie de 30 à 87 % suivant les auteurs, les pays et l'état d'avancement de l'infection.

L'amphotéricine B est couramment employée dans les cas avancés ou chez les non-répondeurs au traitement antimonial. La guérison peut être obtenue à partir de 1 g, mais une dose plus élevée (2 à 3 g) est en général nécessaire. Les cas de résistance à l'amphotéricine B semblent exister, bien que peu d'observations documentées soient disponibles. La miltéfosine peut également être utilisée à la dose de 2,5 mg/kg pendant 28 jours.

L'association de l'IFN- $\gamma$  ou de la paromomycine aux antimoniés pentavalents peut apporter une solution. Il est indispensable que des essais de l'amphotéricine B encapsulée dans les liposomes soient rapidement effectués pour déterminer l'intérêt de cette formulation dans le traitement de l'atteinte muqueuse.

En conclusion, la thérapeutique des LC n'a connu que des changements limités depuis de nombreuses années. Les avancées obtenues dans le traitement de la LV avec l'amphotéricine B encapsulée, la miltéfosine ou la paromomycine n'ont pas encore impacté le traitement des LC. Les antileishmaniens classiques que sont les antimoniés pentavalents, l'amphotéricine B et la pentamidine, demeurent d'utilisation courante. Les molécules nouvellement introduites se résument pour l'instant à la miltéfosine, à la paromomycine et à deux imidazolés, et encore ne sont-elles, pour l'instant, utilisées que dans des formes mineures de leishmanioses ou en association avec des substances classiques. L'emploi d'immunomodulateurs ou de l'amphotéricine B encapsulée dans les liposomes ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses, malgré un coût, pour l'instant, prohibitif.



- 1 Dedet JP, Pratlong F. Leishmaniasis. In : Cook GC, Zumla A, eds. Manson's Tropical Diseases. 21st ed. London : Saunders Elsevier Science Limited ; 2003. p. 1339-1371.
- 2 Desjeux P (1993). Global control and Leishmania HIV co-infection. *Clin Dermatol* 1999 ; 17 : 317-325.
- 3 Lumsden WHR. Biochemical taxonomy of *Leishmania*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1974 ; 68:74-75.

- 4 Gardener PJ, Chance ML, Peters W. Biochemical taxonomy of *Leishmania*. II. Electrophoretic variation of malate dehydrogenase. *Ann Trop Med Parasitol* 1974 ; 68:317-325.
- 5 Rioux JA, Lanotte G, Serres E et al. Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann Parasit hum comp* 1990 ; 65:111-125.
- 6 Walters LL. *Leishmania* differentiation in natural and unnatural sandfly hosts. *J Eukaryot*

*Microbiol* 1993 ; 40:196-206.

- 7 Lainson R, Shaw JJ. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. In Lumsden WHR, Evans DA, eds. Biology of the Kinetoplastida, vol. 2. London : Academic Press ; 1979. p. 1-116.
- 8 Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2001 ; 95:239-243.
- 9 Dedet JP. Leishmania et leishmanioses du

continent américain. *Bull Inst Pasteur* 1993 ; **4**: 3-25.

**10** Pratlong F, Rioux JA, Marty P *et al.* Isoenzymatic analysis of 712 strains of *Leishmania infantum* in the South of France and relationship of enzymatic polymorphism to clinical and epidemiological features. *J Clin Microbiol* 2004 ; **42**: 4077-4082.

**11** Pratlong F, Bastien P, Perello P *et al.* Human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania donovani* *sensu stricto* in Yemen. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995 ; **89**:398-399.

**12** Pratlong F, Dedet JP, Marty P *et al.* *Leishmania*-human immunodeficiency virus coinfection in the Mediterranean Basin : isoenzymatic characterisation of 100 isolates of the *Leishmania infantum* complex. *J Infect Dis* 1995 ; **172**:323-326.

**13** Pratlong F, Lambert M, Bastien P, Dedet JP. Leishmanioses et immunodépression. Aspects biocliniques actuels. *Rev Franc Labor* 1997 ; **291**: 161-168.

**14** Develoux M, Diallo S, Dieng Y *et al.* Diffuse cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* in Sénégal. *Trans R Soc trop Med Hyg* 1996 ; **90**:396-397.

**15** Mahe A, Gessain A, Huerre M *et al.* Erythroidemic diffuse cutaneous leishmaniasis with Sezary syndrome. *Lancet* 1996 ; **348**:405-406.

**16** Solbach W, Laskay T. *Leishmania major* infection : the overture. *Parasitol Today* 1995 ; **11**: 394-397.

**17** Locksley RM, Heinzel FP, Holaday BJ *et al.* Induction of Th1 and Th2 CD4+ subsets during murine *L. major* infection. *Res Immunol* 1991 ; **142**:29-32.

**18** Convit J, Ulrich M, Fernandez CT *et al.* The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87**:444-448.

**19** Barral-Netto M, Machado P, Barral A. Human cutaneous leishmaniasis : recent advances in physiopathology and treatment. *Eur J Dermatol* 1995 ; **5**:104-113.

**20** Ravisse P. Histopathologie de la leishmaniose. *Bull Soc Path Exo* 1978 ; **71**:78-84.

**21** Carvalho EM, Barral A, Costa JML *et al.* Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop* 1994 ; **56**:315-325.

**22** Dedet JP, Esterre P, Pradinaud R. Individual clothing prophylaxis of cutaneous leishmaniasis in the Amazonian area. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81**:748.

**23** Convit J, Lapenta P. Sobre un caso de leishmaniasis tegumentaria de forma diseminada. *Rev Policlin Caracas* 1948 ; **17**:153-158.

**24** Dedet JP, Lambert M, Pratlong F. Leishma-

nioses et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Presse Med* 1995 ; **24**:1036-1040.

**25** Escomel E. La Espundia. *Bull Soc Path Exot* 1911 ; **4**:489-492.

**26** Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (« espundia » Escomel, 1911). *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1986 ; **80**:859-876.

**27** Villela F, Pestana BR, Pessoa SB. Presença de *Leishmania braziliensis* na mucosa nasal sem lesão aparente, em casos recentes de leishmaniose cutânea. *Hospital* 1939 ; **16**:953.

**28** Evans DA, Godfrey D, Lanham S *et al.* Handbook on isolation, characterization and cryopreservation of *Leishmania*. Geneva : WHO ; 1989 : 45 p.

**29** Pratlong F, Martini A, Lambert M *et al.* Intérêt de la culture et de l'identification iso-enzymatique des Leishmanies dans le diagnostic et l'épidémiologie des leishmanioses. *Med Armees* 1994 ; **22**:61-65.

**30** Faraut-Gambarelli F, Piarroux R, Deniau M *et al.* In vitro and in vivo resistance of *Leishmania infantum* to meglumine antimoniate : a study of 37 strains collected from patients with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; **41**:827-830.

**31** Andresen K, Gaafar A, El-Hassan AM *et al.* Evaluation of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* : a comparison with direct microscopy of smears and sections from lesions. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; **90**:133-135.

**32** Vianna G. Tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de Tartaro emético. *Ann 7º Congr Bras Med Cirurg* 1912 ; **4**: 426-428.

**33** Roberts WL, Rainey PM. Antileishmanial activity of sodium stibogluconate fractions. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; **37**:1842-1846.

**34** Berman JD, Gallalée JF, Gallalée JV. Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters. *Am J Trop Med Hyg* 1988 ; **39**:41-45.

**35** Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; **46**:296-306.

**36** Hadighi R, Mohebbi M, Boucher P *et al.* Unresponsiveness to Glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites. *PLoS Med* 2006 ; **3**:e162.

**37** Thakur CP, Sinha GP, Barat D, Singh RK. Are incremental doses of amphotericin B required for the treatment of visceral leishmaniasis ?

*Ann Trop Med Parasitol* 1994 ; **88**:365-370.

**38** Davidson RN, Croft SL, Scott A *et al.* Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. *Lancet* 1991 ; **337**:1061-1062.

**39** Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2005 ; **153**:203-205.

**40** Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S *et al.* Treatment options for visceral leishmaniasis : a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5**:763-774.

**41** Pradinaud R, Servan G, Sainte-Marie D *et al.* Bilan de 10 années de traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidine en Guyane française : à propos de 1 025 cas. *Nouv Dermatol* 1991 ; **10**:456.

**42** Sand M, Kron MA, Brown R. Pentamidine, a review. *Rev Inf Dis* 1985 ; **7**:625-634.

**43** Roussel M, Nacher M, Fremont G *et al.* Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol* 2006 ; **100**:307-314.

**44** Chunge CN, Owate J, Pamba HO, Donno L. Treatment of visceral leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1990 ; **84**:221-225.

**45** Thakur CP, Olliaro P, Gothoskar S *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar) with aminosidine (= paromomycin)-antimonial combination, a pilot study in Bihar, India. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1992 ; **86**:615-616.

**46** Hepburn NC, Tidman MJ, Hunter JAA. Aminosidine (paromomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994 ; **88**:700-703.

**47** Soto J, Grogil M, Berman J, Olliaro P. Limited efficacy of injectable aminosidine as single-agent therapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994 ; **88**: 695-698.

**48** El-On J, Livshin R, Even-Paz Z *et al.* Topical treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Invest Dermatol* 1986 ; **87**:284-288.

**49** Bryceson ADM, Murphy A, Moody AH. Treatment of « Old World » cutaneous leishmaniasis with aminosidine ointment : results of an open study in London. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994 ; **88**:226-228.

**50** Asilian A, Jalayer T, Whitworth JA *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishma-



- niasis in Iran. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **53**:648-651.
- 51 Ben Salah A, Zakraoui H, Zaatour A *et al.* A randomized, placebo-controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **53**:162-166.
- 52 Asilian A, Jalayer T, Nilforooshzadeh M *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis with aminosidine (paromomycin) ointment : double-blind, randomized trial in the Islamic Republic of Iran. *Bull World Health Organ* 2003 ; **81**:353-359.
- 53 Soto JM, Toledo JT, Gutierrez P *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396) : phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; **66**:147-151.
- 54 Ben Salah A, Buffet PA, Louzir H *et al.* (2005) WR279396 an efficient non toxic topical treatment of old world cutaneous leishmaniosis. Abstracts IIIrd World Congress on leishmaniosis, Palermo (Italy) 2005 : 17.
- 55 Martinez S, Marr JJ. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *New England J Med* 1992 ; **326**:741-744.
- 56 Velez I, Agudelo S, Hendrickx E *et al.* Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. A randomized, controlled trail. *Ann Intern Med* 1997 ; **126**:232-236.
- 57 Navin TR, Arana BA, Arana FE *et al.* Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992 ; **165**:528-534.
- 58 Dedet JP, Jamet P, Esterre P *et al.* Failure to cure *Leishmania braziliensis guyanensis* cutaneous leishmaniasis with oral ketoconazole. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1986 ; **80**:176.
- 59 Soto-Mancipe J, Grogil M, Berman JD. Evaluation of Pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis* 1993 ; **16**:417-425.
- 60 Dogra J, Aneja N, Behari B, Mishra SN. Cutaneous leishmaniasis in India. Clinical experience with itraconazole (R51 211 Janssen). *Int J Dermatol* 1990 ; **29**:661-662.
- 61 Momeni AZ, Jalayer T, Emamjomeh M *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole. Randomized double-blind study. *Arch Dermatol* 1996 ; **132**:784-786.
- 62 Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB *et al.* Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002 ; **346**:891-895.
- 63 Kuhlencord A, Maniera T, Eibl H, Unger C. Hexadecylphosphocholine : oral treatment of visceral leishmaniasis in mice. *Antimicrob Agents Chemther* 1992 ; **36**:1630-1634.
- 64 Oliario PL, Guerin PJ, Gerstl S *et al.* Treatment options for visceral leishmaniasis : a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5**:763-774.
- 65 Soto J, Arana BA, Toledo J *et al.* Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004 ; **38**:1266-1272.
- 66 Soto J, Toledo J, Gutierrez P *et al.* Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis* 2001 ; **33**:E57-61.
- 67 Murray HW, Berman JD, Wright SD. Immunochemotherapy for intracellular *Leishmania donovani* infection : gamma interferon plus pentavalent antimony. *J Inf Dis* 1988 ; **157**:973-978.
- 68 Badaro R, Falcoff E, Badaro FS *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *New Engl J Med* 1990 ; **322**:16-21.
- 69 Squires KE, Rosenkaimer F, Sherwood JA *et al.* Immunochemotherapy for visceral leishmaniasis is a controlled pilot trial of antimony versus antimony plus interferon-gamma. *Amer J Trop Med Hyg* 1993 ; **48**:666-669.
- 70 Falcoff E, Taranto NJ, Remondegui CE *et al.* Clinical healing of antimony-resistant cutaneous or mucocutaneous leishmaniasis following the combined administration of interferon- $\gamma$  and pentavalent antimonial compounds. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **88**:95-97.
- 71 Buates S, Matlashewski G. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463 : efficacy and mode of action. *J Infect Dis* 1999 ; **179**:1485-1494.
- 72 Seeberger J, Daoud S, Pammer J. Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod. *Int J Dermatol* 2003 ; **42**:576-579.
- 73 Miranda-Verastegui C, Llanos-Cuentas A, Arevalo I *et al.* Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5 % with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis* 2005 ; **40**:1395-1403.
- 74 Belazzoug S, Neal R. Failure of meglumine antimoniate to cure cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* in Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986 ; **80**:670-671.
- 75 Soto J, Buffet P, Grogil M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; **50**:107-111.
- 76 Teklemariam S, Hiwot AG, Frommel D *et al.* Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopica*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994 ; **88**:334-339.

# Dermatologie du voyageur et du migrant au retour des tropiques

Jean-Jacques Morand

Affections prurigineuses 40-1

Éruption fébrile 40-4

Infections sexuellement transmissibles 40-6

Affections non prurigineuses, non fébriles (en dehors des IST) 40-8

Références 40-10

**A**u retour d'un voyage ou bien au cours d'un séjour en zone tropicale, il n'est pas rare de développer une dermatose et, bien que celle-ci soit le plus souvent sans rapport direct avec l'aspect exotique de l'activité, elle n'en demeure pas moins inquiétante car les manifestations cutanées et muqueuses constituent le principal mode de révélation d'une parasitose ou d'une maladie exclusivement tropicale<sup>1,2</sup>. Ainsi l'exanthème fébrile est particulièrement angoissant lorsqu'il apparaît brutalement sur place et que les moyens d'investigation sont limités car le risque est d'ignorer une arbovirose ou une fièvre hémorragique à potentialité épidémique et à forte létalité. Toute la difficulté est aussi de reconnaître, devant un symptôme aussi banal que le prurit, aussi polyfactoriel qu'un œdème locorégional, parfois aussi différé qu'une lymphangite nodulaire, une infection exotique. Des syndromes sont parfois plus évocateurs telles les dermatoses rampantes ou les ulcérations génitales. Il importe à chaque fois de bien connaître les diverses étiologies (y compris évidemment cosmopolites) de ces cadres syndromiques, de hiérarchiser les explorations en fonction évidemment de l'épidémiologie locale. De plus, les migrants venant de pays en développement importent des affections tropicales de durée d'incubation plus longue et de transmission plus complexe qu'il faut aussi savoir reconnaître<sup>3,4</sup>.



## Affections prurigineuses

Le *prurit* avec ou sans lésion visible (*sine materia*) est certainement un des motifs les plus fréquents de consultation<sup>5</sup>. Le plus souvent, il est aisé de le relier à une ou des piqûres d'arthropodes que l'espèce ait été ou non identifiée, que l'expression clinique soit monomorphe ou très variée. On peut ainsi observer des éruptions papulo-vésiculeuses centrées par un point de ponction à type de *prurigo mitis* (fig. 40.1), rapidement excoriées, des lésions papuleuses avec tracé lym-

phangitique, des bulles à type de *prurigo strophulus*, des micropustules... L'évolution est généralement rapidement favorable sous émollients, dermocorticoïdes et antihistaminiques. La papillonite en Amérique du Sud, la dermatite vésicante à *Paederus sabaeus* en Afrique régressent plus lentement avec de possibles réactivations. Du fait du grattage et des conditions d'hygiène parfois précaires, la surinfection est fréquente et se traduit volontiers par un ecthyma (à *Streptococcus pyogenes* ou à *Staphylococcus aureus*) dont l'évolution creusante (fig. 40.2) et la diffusion imposent souvent une antibiothérapie générale. On peut observer *a fortiori*, lors de terrain atopique, une eczématisation parfois induite par des thérapeutiques inadaptées. La chronicisation et l'évolution nodulaire des lésions à type de prurigo, favorisées parfois par une psychologie névrotique, une parasitophobie, compliquent non seulement la démarche étiologique mais surtout la thérapeutique.



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.1** Prurigo au retour d'Amazonie



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.2** Surinfection de piqûres d'arthropodes par *Streptococcus pyogenes*

La problématique est en effet d'une part d'ignorer la possible transmission lors de la piqûre d'arthropode d'une infection bactérienne (rickettsiose, borréliose...), d'autre part de méconnaître une scabiose qui est effectivement, dans les pays en développement, la cause principale de prurigo, une parasitose (larva migrans cutanée, onchocercose, bilharziose...) ou enfin une piqûre d'autre nature (corail, végétal...).

La gale humaine ou scabiose à *Sarcoptes scabiei hominis* doit être systématiquement évoquée, *a fortiori* lors de conditions de vie difficiles avec une importante promiscuité. La conjonction de nodules sur le pénis ou le scrotum (fig. 40.3), de sillons des espaces interdigitaux palmaires et des faces antérieures des poignets (fig. 40.4), de papulo-pustules prurigineuses des emmanchures axillaires antérieures, des régions aérolo-mamelonnaires et des fesses, est quasi pathognomonique. L'échec d'un traitement local antiscabieux n'est pas un argument d'élimination du diagnostic car, d'une part, l'application du topique a pu être mal effectuée et que, d'autre part, le malade a pu se contaminer à nouveau avec son entourage ; enfin l'antiparasitaire local a pu entraîner une exacerbation du prurit par eczématisation secondaire des lésions ; la maladie bénéficie désormais d'un traitement oral par ivermectine. L'existence d'un prurit dans l'entourage proche (conjoint, enfants), la découverte d'une acro-pustulose chez le nourrisson (fig. 40.5), la notion d'un rapport sexuel à risque sont des arguments supplémentaires car la transmission se fait par contact humain direct généralement prolongé et souvent intime.

La « gale des pigeons » (*Dermanyssus gallinae*) et la « gale des céréales » (*Pyemotes tritici*), dues aussi à des acariens, ont une topographie plus diffuse et une symptomatologie plus fruste. Plus difficiles à diagnostiquer et à traiter, elles peuvent bénéficier de l'utilisation de crotamiton en topique et d'ivermectine orale.

En zone d'endémie, il faut aussi éliminer la « gale filarienne » et la « gale bilharzienne ». La première s'observe plutôt chez le migrant, originaire d'un foyer tropical où prolifèrent les simules qui transmettent le parasite *Onchocerca*



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.3** Nodules scabieux des organes génitaux

*volvulus*. L'onchocercose comporte initialement un prurit évoluant par poussées, prédominant à la ceinture pelvienne, à la face postéro-externe des membres supérieurs et au dos. Secondairement apparaissent des placards lichénifiés en « peau de crocodile » typiquement rétro-trochantériens, lombo-fessiers (fig. 40.6) ou, à la face externe des bras, des papulo-pustules croûteuses impétiginisées par le grattage, une dyschromie hétérogène en « peau de léopard » puis des onchocercomes ou nodules durs indolores où gîtent les filaires adultes. La longue période d'incubation silencieuse, la présence d'une atteinte oculaire facilitent l'évocation du diagnostic, motivant une biopsie cutanée exsangue à la recherche de microfilaries, une biopsie d'onchocercome (fig. 40.7) et des sérologies.

La seconde ou bilharziose peut concerner aussi le voyageur. La dermatite cercarienne qui correspond à la pénétration des furcocercaires lors du bain infestant passe parfois inaperçue (elle est à rapprocher de la dermatite des nageurs, observée aussi bien sous les tropiques qu'en Europe, due à *Trichobilharzia ocellata*, schistosome des oiseaux migrateurs). Après un cycle complexe durant quelques semaines, le malade présente un tableau immunoallergique fébrile pseudo-grippal comportant un prurit diffus et des lésions urticariennes avec hyperéosinophilie. Il y a ensuite focalisation viscérale (digestive, urologique, hépatique) selon l'espèce de schistosome ; on peut alors observer des localisations cutanées à type de papulo-nodule périnéal typiquement vulvaire (fig. 40.8) ou de prurigo dit « en éclaboussures » (fig. 40.9). Le diagnostic est posé sur l'histologie objectivant un granulome centré sur le parasite, la sérologie et la découverte des bilharzies dans les selles, les urines ou par biopsie rectale.

Une dermatose « rampante » prurigineuse est très évocatrice. Devant des sillons serpiginieux, on distingue les larva migrans cutanées (*larbisch*, *creeping disease*) (fig. 40.10) de la larva currens (fig. 40.11) dont le caractère fugace est particulièrement trompeur ; elle est souvent confondue avec une urticaire (tableau 40.1).

Il faut noter qu'une larva migrans cutanée profuse peut se traduire par un tableau de pseudo-folliculite. La prévention





Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.4** Sillons sarcoptiques

de ces parasitoses consiste à interposer une natte entre le sable et la peau. La loase peut se révéler également par la migration sous-cutanée ou sous-conjonctivale (fig. 40.12) de la filaire adulte (*Loa Loa*) sous forme d'un sillon unique, long et fin (10 × 1 cm) de déplacement rapide (1 cm/min). Elle résulte de la piqûre douloureuse diurne d'un taon *Chrysops* en forêt équatoriale de l'Afrique de l'Ouest ; l'incubation est longue (plusieurs mois). Elle est plus souvent évoquée sur un lymphoedème circonscrit ou oedème de Calabar. Le traitement par ivermectine doit être prudent car il y a risque d'encéphalite immunoallergique si la microfilarémie est élevée <sup>6</sup>.

Les filarioses lymphatiques dans leur expression classique atteignent peu le voyageur ; il faut y penser chez le migrant devant des épisodes récurrents de lymphoedèmes des membres surtout inférieurs ou des organes génitaux avec hyperéosinophilie ; l'évolution se fait lentement vers l'éléphantiasis.

En cas d'oedème migrant prurigineux au retour d'Asie du sud-est, il faut évoquer la gnathostomose (*G. spinigerum*, *hispidum*, *nipponicum*, *doloresi*) dont la transmission est alimentaire par ingestion de poissons, grenouilles ou poulets insuffisamment cuits. Après une incubation d'un mois, le malade présente une fièvre avec diarrhée et prurit. De façon récurrente apparaît un oedème inflammatoire sous-cutané prurigineux puis douloureux, migratoire, disparaissant en une semaine. L'histologie objective une panniculite nodulaire à éosinophiles. On décrit aussi des sillons serpiginieux. L'évolution vers une larva migrans viscérale est possible. La sérologie étaye le diagnostic. Le traitement est difficile, imposant 3 mois d'albendazole ou des cures répétées d'ivermectine.

Les myiases rampantes se traduisent plutôt par des papulonodules prurigineux se déplaçant de quelques centimètres par jour en dessinant une ligne tortueuse volontiers ecchymotique. En dermatoscopie, on peut deviner les épines chitineuses de ces asticots, larves de mouches *Gasterophilus*. Elles se distinguent des myiases furunculoides africaines souvent localisées au niveau de la ceinture ou de la bretelle de soutien-gorge (la prophylaxie consistant à repasser



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.5** Acropustulose scabieuse

le linge exposé à la ponte des mouches) et dont le diagnostic est souvent rétrospectif devant un pseudo-furoncle (fig. 40.13) car les larves de *Cordylobia anthropophaga* (« ver de Cayor », « african tumbu fly ») peuvent s'extraire spontanément de la peau contrairement aux myiases américaines à *Dermatobia hominis* (« ver macaque », « human bot fly ») (fig. 40.14), dont les formes profuses justifient l'utilisation de l'ivermectine afin d'éviter la chirurgie.

Il est en de même pour la tungose ou infestation par *Tunga penetrans* (puce-chique originaire du Nouveau Monde, transportée au XV<sup>e</sup> siècle en Afrique et en Asie) qui se traduit par le développement habituellement plantaire d'un ou de plusieurs nodules blanchâtres centrés par un point noir (correspondant à l'abdomen et l'orifice de ponte de l'insecte) (fig. 40.15).

La démarche face à un prurit *sine materia* doit rester méthodique, et, même si elle doit évidemment prendre en compte le séjour outre-mer, il ne faut pas ignorer des étiologies cosmopolites notamment infectieuses (virus de l'immuno-déficience humaine), métaboliques (cholestase), hématologiques (anémie ou polyglobulie) ou paranéoplasiques (lymphome). L'ichtyosarcotoxisme (« gratte ») peut, quelques heures après l'ingestion de poissons coraliens, se traduire par un prurit.

La révélation d'une trypanosomiase africaine par un prurit diffus est exceptionnelle : mais il faut y penser devant la découverte d'une hyper-IgM dans le cadre d'un tableau polymorphe aigu (myocardite et hépatite fébrile, macules



**Fig. 40.6** Onchocercose : notez les zones de lichénification lombaire, trochantérienne et le nodule dorsal chez cet Ivoirien

érythémateuses ou trypanides en fait rarement visibles) causé par *Trypanosoma rhodesiense* survenant parfois chez le touriste au retour d'un safari en Afrique de l'Est, ou bien devant une symptomatologie lentement progressive (fièvre récurrente, adénopathies suivies de troubles neuro-psychiques notamment du sommeil) due à *Trypanosoma gambiense* (transmis par une glossine ou mouche tsé-tsé) décrite surtout en zone d'endémie d'Afrique centrale ou de l'Ouest mais pouvant aussi être observée chez le migrant.



### Éruption fébrile

L'éruption fébrile (ou la fièvre éruptive selon le symptôme dominant ou précessif) constitue la véritable urgence diagnostique au retour des tropiques. On peut distinguer l'exanthème et/ou le purpura fébrile en raison des affections létales et à haut risque épidémiologique qu'ils peuvent révéler, l'éruption papuleuse avec lésion escarrotique, les infections dermo-hypodermiques bactériennes (qui ne seront pas abordées ici). La démarche diagnostique d'un exanthème est probabiliste et guidée par le contexte épidémique (*a fortiori* en collectivité) et l'épidémiologie locale des maladies infectieuses éruptives, par le lieu de séjour et les activités sur place (baignade, alimentation...), par l'âge du malade, par l'analyse des facteurs de risque du patient (multipartenariat, homosexualité, toxicomanie), du statut vaccinal et du degré d'immunité (infections opportunistes...), par



**Fig. 40.7** Histologie d'un onchocercome (HES  $\times$  50)

la notion de prise médicamenteuse (chimio prophylaxie), de vaccination, évidemment par le tableau clinique et biologique. Il faut, avant toute chose, évaluer la gravité de l'exanthème mesurée sur son étendue et sa rapidité d'extension, sur la présence éventuelle d'un purpura ou de signes hémorragiques, sur l'importance de la fièvre et sa tolérance, le chiffre de pression artérielle et les fréquences cardiaque et respiratoire, l'état de conscience, la diurèse. Ces critères déterminent la décision d'hospitalisation. Les étiologies sont principalement virales et médicamenteuses. L'aspect clinique de l'exanthème a globalement une faible valeur prédictive de l'étiologie à l'exception de certains tableaux cliniques assez stéréotypés. L'aspect de l'érythème, classiquement de type roséoliforme, morbilliforme ou scarlatiniforme, oriente tout de même un peu la démarche étiologique. Les infections cosmopolites (rougeole et rubéole notamment) peuvent bien entendu survenir également outre-mer et notamment en collectivité d'adultes non ou mal vaccinés. Les lésions dermatologiques de la primo-infection au virus de l'immunodéficience humaine sont très polymorphes. Ce virus doit être évoqué en présence d'une éruption maculopapuleuse non prurigineuse et en présence d'érosions génitales ou buccales. Quant à la syphilis, si la roséole est généralement peu fébrile, elle reste la « grande simulatrice ». Devenue rare en France malgré une récente résurgence, elle reste endémique dans les pays en voie de développement. Au retour des tropiques, il faut savoir évoquer une arbovirose. Il faut, en présence de signes hémorragiques (diarrhée sanglante fébrile sévère) ou/et d'un purpura, hospitaliser le malade en urgence dans une structure de pathologie infectieuse et tropicale équipée de secteurs protégés et d'un laboratoire de biologie performant. L'importation de fièvres hémorragiques tropicales est possible bien que de probabilité faible ; la contagiosité reste modérée sous réserve de mesures d'hygiène strictes. L'obligation de vaccination en zone d'endémie de fièvre jaune rend théoriquement inutile l'évocation de la « phase rouge » de la maladie chez le touriste. En revanche, la dengue sévit en Amérique centrale (notamment dans les Antilles), en Asie, au Moyen-Orient et devient particulièrement fréquente. Transmise par la piqûre de moustiques *Aedes*, d'incubation courte, elle comporte une fièvre élevée,



**Tableau 40.1** Différences entre *Larva migrans* et *Larva currens*

| Larva migrans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Larva currens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ancylostoma braziliensis</i> , <i>caninum</i> (chien)<br><i>A. ceylanicum</i> (chat)                                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>Strongyloides stercoralis</i><br><i>S. fulleboni</i> (singe)<br><i>S. myopotomi</i> (ragondin)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Larve issue des fèces de chiens parasités errants sur les plages tropicales, pénétrant la peau                                                                                                                                                                                                                                                                 | Larve issue des fèces d'animaux ou d'hommes parasités (Asie > Afrique > Amérique) ou réinfestation endogène intestinale ou périanale                                                                                                                                                                                                                    |
| Sillons : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fins et longs (10 cm × 5 mm)</li> <li>○ progression lente (quelques cm/j)</li> <li>○ permanents ; disparition en quelques semaines</li> <li>○ localisation sur les zones au contact du sable de la plage (plantes &gt; fesses &gt; tronc)</li> <li>○ eczématisation, impétiginisation fréquentes</li> </ul> | Sillons : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ épais, courts (5 cm × 20 mm)</li> <li>○ progression rapide (10 cm/h)</li> <li>○ fugaces (quelques heures + récurrences)</li> <li>○ périnée &gt; fesses &gt; cuisses &gt; lombes, abdomen</li> <li>○ volontiers associés à une symptomatologie digestive et à un syndrome immunoallergique</li> </ul> |
| Diagnostic clinique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Parasitologie des selles/méthode de concentration de Baerman ; éosinophilie fluctuante ± sérologie                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Guérison spontanée (sauf en cas de larva migrans viscérale).<br>Ivermectine 200 µg/kg en une prise unique ou albendazole 400 mg/j/3 jours                                                                                                                                                                                                                      | Risque d'anguillulose maligne chez l'immunodéprimé<br>Albendazole avec 2 <sup>e</sup> cure à 3 semaines ou ivermectine                                                                                                                                                                                                                                  |

**Fig. 40.8** Bilharziome vulvaire

des myalgies et lombalgies parfois intenses, un prurit et un rash d'évolution pétéchiale aux extrémités survenant au cours de la défervescence thermique<sup>7</sup>. Il existe des formes sévères hémorragiques ou se compliquant d'un choc. Le diagnostic repose sur la sérologie, le traitement est symptomatique.

**Fig. 40.9** Bilharziose : prurigo en éclaboussures

L'infection par le virus chikungunya, transmise par les mêmes moustiques, est à l'origine d'une épidémie concernant tout particulièrement les populations des océans Indien et Pacifique, notamment la Réunion, les Comores et l'Inde. La fièvre élevée s'accompagne fréquemment d'un exanthème congestif (fig. 40.16) parfois prurigineux d'évolution dyschromiante sur peau pigmentée, d'acrosyn-drome œdémateux volontiers desquamatif, de lésions polymorphes parfois muqueuses, et se complique souvent d'arthromyalgies ou de polyarthrite parfois récurrente ou d'évolution prolongée<sup>8</sup>. Le diagnostic de ces arboviroses repose sur la sérologie, le traitement est symptomatique. Les leptospiroses, plus ubiquitaires, ont une symptomatologie très polymorphe : l'ictère flamboyant fébrile, l'atteinte méningée, la polynucléose avec thrombopénie sont évocateurs. La typhoïde comporte des macules rosées lenticulaires mais parfois aussi un rash accompagnant la fièvre, mais c'est surtout la méningite qu'il faut savoir reconnaître avant la survenue d'un purpura fulminans d'autant plus que la méningococcémie est parfois peu symptomatique, ne





Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

Fig. 40.10 Larva migrans au retour de Guadeloupe



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

Fig. 40.11 Larva currens d'une anguillulose au retour de Thaïlande

comporte pas toujours de raideur méningée, s'accompagne parfois d'une fièvre modérée ou même d'une hypothermie. Les pétéchies peuvent être rares initialement, sont souvent acrales donc difficilement visibles. Ainsi, un rash fébrile peut être précurseur de la septicémie et doit faire évoquer cette infection en zone endémique en l'absence de vaccination antiméningococcique (A et C). Le typhus exanthématique à *Rickettsia prowazekii*, le typhus murin à *Rickettsia mooseri*, la fièvre exanthématique sud-africaine à *Rickettsia*, la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses à *Rickettsia rickettsi* peuvent comporter un exanthème. La fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii*) se distingue aisément par la porte d'entrée escarrotique unique ou tache noire de Pieri (fig. 40.17), l'éruption fébrile papuleuse puis purpurique du tronc, des membres et notamment des paumes et des plantes ; l'éruption est beaucoup plus discrète, voire absente, et les escarres d'inoculation sont multiples dans la rickettsiose à *Rickettsia africae* observée en Afrique du Sud. La trichinose à *Trichinella spiralis* peut également comporter une éruption généralisée exanthématique en plus des classiques manifestations cutanéomuqueuses que sont l'œdème facial prédominant aux paupières, l'urticaire, les hémorragies sous-unguéales en flammèche et la conjonctivite. Les helminthiases impliquées dans le déclenchement d'éruption urticariforme fébrile avec éosinophilie sont surtout représentées par les bilharzioses (fièvre de Safari, de Katayama), les distomatoses, l'anguillulose. La toxoplasmose est la seule infection à protozoaire pouvant favoriser un exanthème. Il ne faut pas oublier qu'une toxidermie peut mimer toutes les viroses et peut même s'y associer (mononucléose infectieuse et pénicilline A, SIDA et sulfamide). On recherchera toujours un signe de Nikolski et l'arrêt des médicaments imputables doit être réalisé sans délai. La miliaire rouge (« bourbouille », « sudamina ») résultant d'une rétention sudorale par excès de chaleur et d'hygrométrie, comportant des papulo-vésicules érythémateuses prurigineuses et des pustules folliculaires du tronc rapidement régressives en quelques jours (fig. 40.18), constitue un diagnostic différentiel fréquent en milieu tropical. L'importance de l'inves-



Coll. Dr F. Andréani, Marseille

Fig. 40.12 Loase oculaire au retour de Guinée

tigation sérologique est dictée par la sévérité de la symptomatologie, le potentiel épidémique (arboviroses, fièvres hémorragiques), le risque d'infection au virus de l'immuno-déficience humaine, la probabilité de contamination d'un sujet fragilisé de l'entourage (femme enceinte) ou encore la nécessité d'éliminer l'imputabilité d'un médicament important (antibiotique notamment). C'est la conjonction de plusieurs symptômes, de signes biologiques simples (syndrome mononucléosique, cytolysé hépatique...) et d'arguments épidémiologiques qui permet d'évoquer l'étiologie et notamment d'orienter la première demande de sérologies virales. Il est toujours souhaitable de faire prélever systématiquement une sérothèque (tube sec centrifugé puis conservé à  $-20^{\circ}\text{C}$ ) quitte à l'exploiter de façon différée en cas d'aggravation ou d'épidémie.



### Infections sexuellement transmissibles

Les infections sexuellement transmissibles (IST) constituent un cadre bien identifié, assez rarement fébrile (en dehors de la primo-infection VIH et de la syphilis secondaire) ; elles sont assez facilement évoquées lorsque la lésion est



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.13** Myiase furonculoïde au retour du Sénégal

située sur les organes génitaux et survient peu après un rapport sexuel à risque. Toute la difficulté est d'évoquer l'IST lorsque la lésion est non génitale et l'anamnèse non pertinente. La prévalence des IST dans le pays de séjour ou d'origine oriente l'enquête biologique. Ainsi le chancre mou est endémique en Afrique et en Asie, la lymphogranulomatose vénérienne est plus rare, la donovanose est plus fréquente en Amérique du Sud et aux Antilles ainsi qu'en Inde. Sous les tropiques, les formes sévères, délabrantes ou chroniques d'herpès génital ne sont pas rares et s'observent chez le malade immunodéprimé, notamment si déen. L'incidence de la syphilis avait fortement diminué du fait de la large diffusion des pénicillines mais on observe une résurgence et elle reste fréquente chez les prostituées et les homosexuels. Le délai d'incubation après le rapport sexuel présumé contaminant est surtout utile pour les extrêmes, survenue habituellement rapide pour l'herpès ou au contraire temps d'incubation parfois très long pour la donovanose. La clinique n'est pas toujours discriminante même si les grands cadres sémiologiques restent toujours valables ; cela impose une exploration biologique systématique assez large. Ainsi l'induration (impossibilité de plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération qui fait bloc avec le tissu sous-jacent) n'est ni spécifique de la syphilis car elle peut s'observer également dans l'herpès et le chancre mou ou même la donovanose, notamment en cas de surinfection bactérienne, ni systématique dans cette affection<sup>9</sup>. De même, la présence d'adénopathies, leurs caractéristiques et leur évolution sont finalement assez variables. Certains tableaux restent cependant évocateurs. En cas d'herpès, on peut retrouver, au sein des érosions suintantes puis croûteuses, des petites vésicules cuisantes caractéristiques (il existe cependant des herpès génitaux avec ulcération unique). Des polyadénopathies inguinales et fémorales (séparées par l'arcade crurale ou signe de la poulie) plutôt unilatérales, se fistulisant en « pomme d'arrosoir » avec minime érosion fugace, font évoquer la lymphogranulomatose. Une adénopathie inflammatoire inguinale fluctuante, se fistulisant à



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.14** Myiase guyanaise : application de gel anesthésique et incision



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.15** Tungose au retour de Madagascar

la peau en un seul pertuis avec existence d'ulcérations cutanées à distance par auto-inoculation, s'observe au cours du chancre mou surinfecté. Le caractère extensif, mutilant et indolent de l'ulcération (surélevée avec bords éversés) souvent sans adénopathie, est décrit au cours de la donovanose...

Il faut rechercher systématiquement une association d'IST (syphilis + VIH, syphilis + chancre mou, VIH<sup>+</sup> condylomes, ulcération + uréthrite...) d'autant plus que certaines IST sont souvent asymptomatiques (primo-infection VIH,





Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.16** Exanthème congestif du visage au cours d'une infection virale à chikungunya

urétrite à *Chlamydia*, condylomes), que la clinique est parfois trompeuse, qu'enfin les ulcérations génitales facilitent la pénétration du virus de l'immunodéficience humaine par disparition de la barrière muqueuse et afflux de cellules immunocompétentes qui sont autant de cellules cibles réceptrices pour le VIH. C'est pourquoi il faut proposer un panel sérologique (comportant systématiquement outre les sérologies VIH 1 et 2, ainsi qu'un contrôle deux semaines après ou/et la réalisation immédiate d'une antigénémie p24 en cas de négativité, les sérologies TPHA-VDRL et FTA ou Elisa IgM en cas de présomption de syphilis récente, les sérologies des hépatites C et B...) et réaliser des examens microbiologiques assez complets (notamment frottis de l'ulcération génitale, amplification génique *Chlamydiae* dans les urines).



### Affections non prurigineuses, non fébriles (en dehors des IST)

Il reste ensuite à envisager, au retour des tropiques, les affections non prurigineuses non fébriles en dehors des IST. Un cadre très particulier est celui de la *lymphangite nodulaire*. La dissémination lymphatique en chapelet dite « sporotrichoïde » (terme mal choisi considérant la rareté de cette mycose mais aussi la forme clinique typique de cette infection) répond à de nombreuses étiologies<sup>10</sup> ; elle est dominée au retour des tropiques par la leishmaniose ; l'infection à *Nocardia brasiliensis* et la maladie des aquariophiles à *Mycobacterium marinum* sont plus cosmopolites. Les leishmanioses cutanées du Nouveau Monde sont fréquentes au retour d'Amérique du Sud, y compris lors de courts séjours, lorsque les règles prophylactiques (protection vestimentaire, répulsifs et tenues imprégnées d'insecticides, missions en forêt en dehors des périodes à haut risque) ne sont pas respectées. Les lésions uniques ou multiples, initialement nodulaires, s'ulcèrent et se recouvrent volontiers de dépôts fibrino-purulents ou de squames-croûtes simulant une pyodermite (fig. 40.19). Il importe de mettre en évidence les leishmanies par frottis, biopsie ou



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.17** Tache noire de Pieri après morsure de tique africaine



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.18** Miliare sudorale

culture et d'identifier leur type (zymodèmes) afin d'adapter la thérapeutique car le tropisme muqueux potentiel de certaines souches américaines (*Leishmania brasiliensis*) impose alors une modification du traitement systémique (antimoniales de méglumine ou amphotéricine B liposomale à la place de la pentamidine)<sup>11</sup>. La plupart des souches africaines peuvent, en cas d'atteinte cutanée isolée et en l'absence d'immunodépression, bénéficier d'une abstention thérapeutique ; sinon le traitement est local (Glucantime *in situ*) ou comporte un imidazolé.

Les mycoses exotiques et les affections à mycobactéries concernent plutôt le sujet immunodéprimé ou le migrant probablement du fait de leur faible contagiosité et/ou de leur long délai d'incubation. Elle concerne volontiers les extrémités : cela s'explique aisément par le fait que la population locale marche plus volontiers pieds nus. Ainsi, le « pied tropical » est typiquement représenté par le pied de Madura (fig. 40.20) : les eumycétomes fongiques et les actinomycétomes bactériens se distinguent cliniquement par la coloration des grains<sup>12</sup>. La chromomycose à Madagascar se traduit par des placards papillomateux et ressemble à la tuberculose cutanée dite verruqueuse. L'ulcération à





Fig. 40.19 Leishmaniose guyanaise simulant une pyodermite

*Mycobacterium ulcerans* (ou ulcère de Buruli) est une infection émergente, notamment en Afrique<sup>13</sup>, et se caractérise par un décollement des berges de l'ulcère dû à la destruction de l'hypoderme par une enzyme sécrétée par l'agent pathogène (fig. 40.21). Il importe de dépister cette maladie précocement au stade nodulaire (fig. 40.22). Si la lèpre peut également se traduire par des manifestations plantaires et notamment un mal perforant du fait de l'atteinte nerveuse, cela survient tardivement. L'infection à *Mycobacterium leprae* doit être évoquée chez le migrant originaire de zone d'endémie, devant une macule hypochrome hypo-



Fig. 40.20 Mycetome chez un Sénégalais



Fig. 40.21 Ulcère de Buruli : notez le décollement des berges

esthétique ou présentant une hyposudation (fig. 40.23), devant un placard infiltré avec chute des poils (fig. 40.24), devant plusieurs papulo-nodules persistants, notamment aux lobes des oreilles. Les réactions lépreuses, qui font toute la gravité de la maladie du fait des destructions nerveuses irréversibles qu'elles peuvent induire, doivent être traitées sans délai.

Les envenimements, morsures, blessures ou réactions allergiques par plantes, coraux ou animaux terrestres ou marins (qui concernent aussi tout particulièrement le pied) sont abordés dans un autre chapitre.

Enfin le milieu tropical favorise certaines dermatoses cosmopolites. Ainsi le pityriasis versicolor est plus profus ; la



Fig. 40.22 Infection à *Mycobacterium ulcerans* au stade papulo-nodulaire





Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.23** Hypochromie, hypo-esthésie et hyposudation doivent faire évoquer la lèpre

dépigmentation créée par *Malassezia furfur* est, de plus, mieux visualisée après exposition solaire. Les dermatophytoses et les teignes sont plus fréquentes et leur mode de transmission est plus volontiers interhumain. La scytalidiose, rencontrée souvent aux Antilles, se traduit par une atteinte squameuse palmo-plantaire (fig. 40.25) et résiste souvent aux antifongiques classiques.

En conclusion, la consultation au retour des tropiques est largement dominée par les infections virales, bactériennes ou parasitaires cosmopolites ou spécifiques du pays de séjour et par les multiples « traumatismes » possibles, notamment après piqûres généralement d'arthropodes ; les manifestations cutané-muqueuses sont de ce fait fréquentes et volontiers révélatrices. S'il faut systématiquement évoquer les affections dites tropicales, il s'agit en fait assez souvent de pathologies ubiquitaires et parfois même de dermatoses complexes inaugurales (parapsoriasis en gouttes, vasculites...) déclenchées par un agent infectieux ou non (toxidermie y compris après une prophylaxie ou réaction vaccinale, photodermatoses après exposition solaire, allergie alimentaire) rencontré lors du séjour...



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.24** Madarose lépreuse chez une Comorienne



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 40.25** Scytalidiose chez un Martiniquais

En tous cas, les règles générales de prophylaxie (protection vestimentaire, répulsifs et insecticides, préservatifs, hygiène quotidienne, crème solaire, baignade contrôlée, alimentation saine...) s'appliquent totalement à la dermatologie.



- 1 Morand JJ. Peau noire : dermatologie des peaux génétiquement pigmentées et des maladies exotiques. Format Utile ; 2002, 112 p.
- 2 Morand JJ, Lightburn E, Chouc C. Manifestations cutané-muqueuses au retour d'un voyage sous les tropiques. *Med Trop* 2001 ; **61**: 117-130.
- 3 Caumes E, Carrière J, Guermonprez G et al. Dermatoses associated with travel to tropical countries : a prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. *Clin Infect Dis* 1995 ; **20**: 542-548.
- 4 Darie H. Dermatologie du voyageur. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; **129**:1183-1190.
- 5 Carsuzaa F, de Jaureguiberry JP, Brisou P

- et al. Diagnostic d'un prurit du voyageur. *Med Trop* 1998 ; **58**:231-234.
- 6 Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans. *Clin Infect Dis* 2000 ; **30**:811-814.
- 7 Desruelles F, Lamaury I, Roudier M, Gouraud R, Mahé A, Castanet J, Strobel M. Manifestations cutané-muqueuses de la dengue. *Ann Dermatol Venerol* 1997 ; **124**:237-241.
- 8 Fourcade S, Simon F, Morand JJ. Chikungunya : un syndrome algo-éruptif fébrile au retour de l'océan Indien. *Ann Dermatol Venerol* 2006 ; **133**:549-551.
- 9 Maslin J, Morand JJ, Lightburn E, Garnotel E, Lefevre JC. Chancres indurés, aspect trompeur. *Med Mal Infect* 2003 ; **33**:161-165.

- 10 Morand JJ, Maslin J, Darie H. Manifestations cutané-muqueuses des Mycobactéries environnementales (dont *Mycobacterium ulcerans*). *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 98365-A-10, 2005, 16 p.
- 11 Lightburn E, Morand JJ, Garnotel E et al. Panorama clinique des leishmanioses tégumentaires du nouveau monde. *Med Trop* 2002 ; **62**: 637-656.
- 12 Maslin J, Morand JJ, Civatte M. Les eumycétomes (mycétomes fongiques à grains noirs ou blancs). *Med Trop* 2001 ; **61**:111-114.
- 13 Morand JJ, Maslin J. Sporotrichose. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses*, 8-604-A-10, 2003, 8 p.



# 41

## Envenimations et blessures animales

Jean-Jacques Morand

Morsures de chiens 41-1  
Griffures ou morsures de chat 41-2  
Morsures de rongeurs 41-3  
Envenimations par les serpents 41-3  
Syndrome vipérin 41-4  
Syndrome cobraïque 41-5  
Envenimations par les scorpions 41-5  
Envenimations par les araignées 41-5  
Piqûres d'hyménoptères 41-6  
Piqûres ou morsures par divers arthropodes 41-7

Tiques 41-7  
Fourmis 41-7  
Lépidoptères 41-7  
Myriapodes 41-8  
Moustiques, phlébotomes, mouches, myiases, taon, poux, puces, puces chique, blattes, punaises... 41-8  
Envenimations ou blessures par les animaux aquatiques 41-8  
Conclusion 41-12  
Références 41-12

L'épidémiologie des envenimations diffère bien entendu selon le pays concerné et les animaux ou végétaux que les hommes peuvent côtoyer soit à proximité de leur domicile, soit dans la nature. Désormais l'importation et la domestication d'animaux sauvages ou la fréquence des voyages exotiques imposent la connaissance de tous les risques. Dans nos contrées, les blessures conséquentes sont occasionnées par ordre de prévalence par les chiens, les chats, les hyménoptères, les rongeurs, le bétail (chevaux, bovins, porcins...), les vipères. Les enfants sont les premiers concernés. Sous les tropiques, la gravité des morsures de serpents, des autres reptiles et mammifères sauvages, ainsi que des piqûres parfois mortelles de multiples arthropodes et araignées, minore le risque bien réel des animaux domestiques. De plus, la plupart des animaux quelle que soit leur espèce (du moustique au rat, de la chauve-souris au singe) constituent des vecteurs de maladies infectieuses parasitaires, virales, bactériennes ou fongiques soit par leurs morsures, griffures et piqûres, soit par le biais de leurs déjections (tableau 41.1 et tableau 41.2).



### Morsures de chiens <sup>1,2</sup>

En France, on estime l'incidence annuelle des enfants (de 0 à 15 ans) mordus par un chien et requérant des soins médicaux à 40/100 000. Deux tranches d'âge sont prioritairement touchées : celle de 1 à 4 ans et celle de 10 à 13 ans avec une nette prédominance masculine. L'accident survient dans plus de la moitié des cas en l'absence de surveillance d'un adulte. Le siège des lésions varie en fonction de l'âge de la victime, le visage étant plus touché chez le tout-

petit. Il y a en moyenne deux décès par an en France, près de 15 aux États-Unis (avec, dans ce pays, une proportion importante de décès attribués aux chiens *pit-bull*). Les morsures de chiens entraînent généralement d'importants délabrements à fort risque esthétique, fonctionnel ou même vital d'autant plus qu'elles concernent souvent la face ou la main (fig. 41.1) notamment chez l'enfant. De nombreux germes ont pu être isolés après morsure de chien : *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Actinomyces*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Capnocytophaga*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*... La fréquence des infections dermo-hypodermiques est très variable, le risque étant proportionnel à la profondeur et à la taille de la morsure, au délai de prise en charge et aux modalités de celle-ci. Tous les degrés d'infection sont observés : plaie purulente, érysipèle avec ou sans lymphangite, cellulite ou fasciite nécrosante, cellulite ou myosite abcédée, gangrène gazeuse... Il est indispensable de bien connaître les critères diagnostiques cliniques et biologiques des infections sévères dermo-hypodermiques car la simple inspection ne suffit pas à présumer de la gravité du sepsis ; l'imagerie par résonance magnétique permet la visualisation des abcès profonds et le dépistage de l'atteinte des fascias. Toute morsure doit être lavée, savonnée puis désinfectée immédiatement ; les zones de nécrose seront excisées et les abcès drainés sans délai ; les sutures doivent être évitées. L'antibiothérapie en cas d'infection sera adaptée aux germes identifiés ou présumés. En cas d'œdème majeur, on discutera les incisions de décharge pour éviter un syndrome



Tableau 41.1 Animaux « vecteurs »

| Agent pathogène                     | Maladie transmise             | Animal vecteur                           |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Pasteurella multocida</i>        | Pasteurellose                 | Canidés, félidés                         |
| <i>Rochalimaea henselae</i>         | M. des griffes du chat        | Chat                                     |
| Cowpox                              | Catpox                        |                                          |
| <i>Spirillum minus</i>              | Sodoku                        | Rat                                      |
| <i>Streptobacillus moniliformis</i> | Haverhilliose                 |                                          |
| <i>Leptospira</i> sp.               | Leptospirose                  |                                          |
| <i>Bacillus anthracis</i>           | Charbon                       | Moutons, bovins                          |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | Érysipéloïde (rouget du porc) | Poissons, coquillages<br>Porc            |
| <i>Francisella tularensis</i>       | Tularémie                     | Lièvre, divers mammifères et arthropodes |
| <i>Parapoxvirus</i>                 | Orf<br>Nodule des trayeurs    | Ovins, caprins<br>Bovins                 |
| <i>Mycobacterium marinum</i>        | Granulome des aquariums       | Poissons                                 |
| <i>Sporothrix schenckii</i>         | Sporotrichose                 | Chat, rongeurs, arthropodes...           |

des loges. L'antibiothérapie prophylactique est controversée : son spectre d'action doit être suffisamment étendu pour lutter contre les principaux germes aérobie et/ou anaérobies de la flore oro-pharyngée de l'animal. L'association d'amoxicilline et d'acide clavulinique semble être le choix de première intention à adapter selon l'évolution, la gravité de l'atteinte ou l'importance du terrain. La prévention du tétanos est bien entendu indispensable (rappel du vaccin antitétanique ou vaccination complète avec sérothérapie). La rage humaine d'origine canine, éradiquée de notre pays (les cas décrits résultent de contamination à l'étranger) demeure fréquente dans les pays tropicaux notamment l'Asie du Sud-Est, le sous-continent indien, l'Afrique et l'Amérique du Sud, puisqu'on lui impute plus de 35 000 décès dans le monde. En France, si la rage vulpine a quasiment disparu grâce aux campagnes de vaccination orale des renards, la rage des chiroptères se développe avec des souches de virus européen (cinq cas dispersés sur le territoire national en dix ans) ou de virus africain, véhiculées par des chauves-souris exotiques importées.

Griffures ou morsures de chat

Les morsures du chat sont plus limitées que celles du chien mais sont volontiers profondes. Elles sont souvent sous-estimées comme les griffures traitées habituellement par automédication. Or, les germes potentiellement transmis sont les mêmes que pour le chien avec une prévalence plus élevée pour *Pasteurella*. L'incubation est brève, inférieure à 12 heures. Le point d'inoculation devient très inflammatoire avec un écoulement séro-sanglant et purulent. La douleur est intense alors que se développe une cellulite

Tableau 41.2 Arthropodes « vecteurs »

| Arthropodes vecteurs                                        | Type de piqûre                        | Maladie transmise                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Moustiques : femelles hématophages</b>                   |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Anopheles</i>                                            | crépuscule et nuit<br>peu douloureuse | Paludisme<br>Filarioses lymphatiques                                                                                                            |
| <i>Culex</i> , <i>Aedes</i> , <i>Mansonia</i>               | diurne ou nocturne<br>douloureuse     | Filarioses lymphatiques<br>Arboviroses                                                                                                          |
| <i>Haemagogus</i>                                           |                                       | Arboviroses                                                                                                                                     |
| <b>Phlébotomes : femelles hématophages</b>                  |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Phlebotomus</i>                                          | crépuscule<br>peu douloureuse         | Leishmanioses<br>Arboviroses<br>Bartonellose (fièvre de Oroya, verruga)                                                                         |
| <b>Simulie : femelle hématophage</b>                        |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Simulium</i>                                             | diurne, douloureuse<br>secondairement | Onchocercose                                                                                                                                    |
| <b>Taon : femelle hématophage</b>                           |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Chrysops</i>                                             | diurne<br>très douloureuse            | Filariose Loa Loa<br>Tularémie                                                                                                                  |
| <b>Mouche tsé-tsé : mâle et femelle hématophages</b>        |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Glossina</i>                                             | diurne<br>chancre d'inoculation       | Trypanosomiase africaine                                                                                                                        |
| <b>Mouches diptères</b>                                     |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Musca domestica</i>                                      | diurne                                | Entérobactéries (péril fécal)                                                                                                                   |
| <b>Réduve : mâle et femelle hématophages (cf. punaises)</b> |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Triatoma</i>                                             | nocturne<br>peu douloureuse           | Trypanosomiase américaine                                                                                                                       |
| <b>Tiques (cf. acariens)</b>                                |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Rhipicephalus sanguineus divers</i>                      |                                       | Fièvre boutonneuse méditerranéenne ( <i>Rickettsia conori</i> ), fièvre Q, fièvres à tiques de l'Ancien Monde, fièvre pourprée du Nouveau Monde |
| <i>Ixodes dammini</i>                                       |                                       | Maladie de Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> )                                                                                                 |
| Divers                                                      |                                       | Arboviroses, babébiose, ehrlichiose, tularémie                                                                                                  |
| <b>Thrombiculidés (cf. acariens)</b>                        |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Thrombicula akamushi</i>                                 |                                       | Typhus des broussailles ( <i>Rickettsia tsutsugamushi</i> )                                                                                     |
| <b>Poux (cf. pédiculoses)</b>                               |                                       |                                                                                                                                                 |
| Divers                                                      |                                       | Borrélioses, rickettsioses (typhus exanthématique, fièvre des tranchées)                                                                        |
| <b>Puces (cf. pulicoses)</b>                                |                                       |                                                                                                                                                 |
| <i>Xenopsylla cheopis</i>                                   |                                       | Typhus murin ( <i>Rickettsia mooseri</i> )                                                                                                      |
| <i>X. cheopis</i> , <i>Pulex irritans</i>                   |                                       | Peste                                                                                                                                           |

avec parfois lymphangite et adénopathie satellite (fig. 41.2). Une oligo-arthrite plus tardive peut compliquer le tableau. L'état général est habituellement conservé et la fièvre peu intense sauf chez l'immunodéprimé où des formes septicémiques sont décrites. L'antibiothérapie par amoxicilline, doxycycline, fluoroquinolone ou macrolide raccourcit la durée d'évolution et évite les complications ; certains précoc-



**Fig. 41.1** Morsure de chien : la localisation à la main impose un parage chirurgical

nisent une antibioprophylaxie avec les mêmes molécules après morsures ou griffures de chat.

La maladie des griffes du chat appelée également lymphoréticulose bénigne d'inoculation est plus spécifique bien que des rongeurs et même des chiens pourraient également transmettre *Rochalimea (Bartonella) henselae*. Elle se traduit, après 2 à 3 semaines d'incubation, par le développement d'une papule érythémateuse indolore d'évolution vésiculopustuleuse accompagnée d'une ou plusieurs adénopathies volumineuses, fermes, sensibles dans l'aire de drainage de la blessure ; l'évolution peut se faire vers la guérison spontanée, la fistulisation ou la survenue d'une éruption polymorphe. Le diagnostic se fait surtout par la sérologie ou l'amplification génique à partir de tissu cutané ou ganglionnaire ; la visualisation du germe au microscope après coloration par imprégnation argentique de Warthin-Starry est en effet plus aléatoire. L'abstention thérapeutique est habituelle, y compris dans la forme oculoglandulaire (syndrome de Parinaud, par inoculation conjonctivale) sauf dans les formes multiviscérales où une antibiothérapie reposant sur l'azithromycine, la rifampicine ou la ciprofloxacine semble préférable durant quinze jours.

### Morsures de rongeurs

La tularémie à *Francisella tularensis* peut résulter d'un simple contact avec l'animal réservoir, généralement un rongeur, le plus souvent le lièvre (habituellement lors du dépeçage) ou après morsure d'arthropodes, notamment de tiques. Après une incubation de 1 à 14 jours, elle se traduit par une ulcération douloureuse avec suppuration chronique au point de morsure et par une adénopathie satellite sans lymphangite, associée à un syndrome pseudo-grippal avec fièvre récurrente (et parfois atteinte pleuropulmonaire ou neuro-oculaire). La sérologie étaye le diagnostic, l'antibiothérapie comporte l'association gentamicine doxycycline. Le sodoku dû à *Spirillum minus* se traduit aussi, après 3 à 4 semaines d'incubation, par un chancre d'inoculation avec adénopathie et des arthro-myalgies ré-



**Fig. 41.2** Pasteurellose après morsure de chat ; notez l'œdème effaçant les reliefs de la main

currentes associées à une éruption à type d'érythème polymorphe. Les bactériémies à *Haverhillia multiformis* et *Streptobacillus moniliformis* sont secondaires à des morsures de rats sauvages. Les leptospiroses, notamment à *Leptospira icterohaemorrhagiae*, peuvent se contracter soit par morsure de rongeurs, en premier lieu le rat d'égout, soit par léchage d'animaux domestiques (chien, porc...), soit surtout par contamination hydrique à travers la peau, les muqueuses ou encore par voie digestive avec des eaux souillées par les urines des animaux vecteurs. L'incidence est trente fois plus élevée dans les territoires d'outre-mer (Réunion, Nouvelle-Calédonie...) qu'en métropole. Outre la dératisation et l'assainissement des eaux usées, la prévention repose sur la vaccination efficace et disponible pour les sujets exposés. De plus, les rongeurs hébergent de nombreux arthropodes et notamment des puces qui constituent les vecteurs d'infections épidémiques sévères comme la peste, encore présente par foyers en Chine et à Madagascar.

### Envenimations par les serpents

Si les morsures de serpents constituent des événements rares dans les pays tempérés (30 morts par an en Europe), en zone tropicale, elles sont très fréquentes et malheureusement souvent mortelles. Ainsi, on estime respectivement à 4 millions, 1 million et 350 000 le nombre de morsures en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud avec un taux de létalité oscillant entre 1,5 et 2,5 % des cas. À la Martinique, *Bothrops lanceolatus* est responsable d'une vingtaine de morsures par an. À Djibouti, *Echis carinatus*, vipère répandue du Sénégal jusqu'en Inde, est responsable de la majorité des décès par envenimation<sup>3</sup>. En France, les serpents venimeux autochtones sont *Vipera aspis* (vipère aspic) au sud de la Loire dans les biotopes secs, *Vipera berus* (vipère péliade) dans le Nord et une partie du Massif central, plutôt en altitude, et plus rarement *Vipera ursinii* dans les Basses-Alpes, *Vipera seoanei* au pays basque (fig. 41.3), *Vipera ammodytes* à la frontière italienne<sup>4,5</sup>. On estime à 2 000 le nombre de morsures par an (concernant des enfants pour près de la moitié) avec moins de 10 décès ; en effet plus du tiers des morsures ne comportent pas d'injection de venin.



Coll. Pr. J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.3** Vipère ayant mordu un randonneur dans les Pyrénées sans avoir eu le temps d'injecter son venin : le problème est en effet d'identifier précisément le reptile responsable de l'envenimation et d'affirmer celle-ci

Les complications locorégionales observées sur la zone de morsure résultent de la synergie de l'action enzymatique du venin, de l'œdème qui s'en suit, de la surinfection liée à la charge bactérienne (surtout anaérobie) de la salive du serpent mais aussi des pratiques traditionnelles (scarifications, emplâtres, aspiration) enfin des manœuvres inopportunes favorisant l'anoxie tissulaire (garrot)... Les manifestations générales sont surtout déclenchées par les toxines à tropisme neurologique, musculaire et/ou cardiaque.

Les vipéridés (vipères, crotales) possèdent de nombreuses enzymes dans leur venin contrairement aux élapidés (cobras, mambas, serpents marins). Les colubridés (couleuvres) peuvent aussi être venimeux : mais la petite taille de leurs crochets et leur localisation en arrière du maxillaire supérieur rendent difficile la morsure d'un être humain. Le Boomslang d'Afrique du Sud (*Dispholidus typus*) et le serpent liane (*Thelotornis kirtlandi*) sont des couleuvres agressives et leur venin est très toxique.

Le diagnostic de morsure de serpent n'est pas toujours aisé d'une part parce que le serpent n'a pas systématiquement été aperçu et lorsque c'est le cas, il n'est pas toujours identifié ; d'autre part, parce qu'une morsure ne signifie pas obligatoirement envenimation. Or, tout délai de prise en charge d'une victime grève le pronostic vital (encadré 41.A). Bien entendu la localisation géographique, la période diurne ou nocturne, le type d'attaque orientent vers une espèce précise : ainsi les colubridés peuvent rester accrochés plusieurs minutes après la morsure, l'attaque des atractaspides, gueule fermée, est caractéristique.

L'interrogatoire, les signes immédiats et l'évolution locorégionale (œdème, nécrose) ainsi que les signes systémiques (hémorragiques, neuromusculaires, cardiovasculaires...) permettent de présumer du type de syndrome d'envenimation (vipérin ou cobraïque) et de l'espèce de serpent. La réalisation de tests immuno-enzymatiques facilite le diagnostic d'espèce mais leur coût et leur complexité les rendent peu accessibles dans les régions principalement concernées par les envenimations.

## Syndrome vipérin<sup>6,7</sup>

Dès la morsure, le venin, activé par la température de la victime, commence à détruire les tissus environnants et déclenche une thrombose extensive le long des axes vasculaires. La douleur immédiate, vive parfois syncopale à type d'écrasement, transfixiante, permanente, irradie vers la racine du membre. L'œdème apparaît rapidement, est dur, tendu ; le volume du membre (parfois le double de la normale) se stabilise en quelques heures et constitue avec les hémorragies un critère de gravité mais sa lenteur de régression en fait un mauvais indicateur d'amélioration clinique. Les troubles cutanés sont favorisés par l'importance de l'œdème (syndrome des loges) et l'existence de troubles de l'hémostase : la peau est inflammatoire, érythémateuse, purpurique, se fissure puis s'ischémie. La nécrose est progressive, débutant dans la zone d'injection du venin, expliquant qu'elle puisse être initialement profonde. Elle résulte de l'action des enzymes protéolytiques, des thromboses vasculaires mais aussi des toxines sécrétées par les germes de surinfection ou des manœuvres inappropriées de garrotage. On peut observer une véritable « exo-digestion » du membre mordu par *Bitis* (vipère pouvant mesurer jusqu'à 2 mètres de long) avec nécrose et phlyctènes s'étendant à distance de la morsure. Le venin d'*Echis carinatus* (carpet viper : vipère d'une soixantaine de centimètres de long, de mœurs nocturnes et très irritable), entraîne un syndrome hémorragique majeur alors que la nécrose est rare (fig. 41.4). Survient alors une coagulation intravasculaire disséminée suivie d'un état de choc et d'une défaillance multiviscérale.



Coll. Pr R. Pétrogiani, Marseille

**Fig. 41.4** Œdème et phlyctène hémorragique dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée après morsure d'*Echis carinatus* à Djibouti ; notez les deux impacts nécrotiques des crochets de la vipère

Les crotalidés sont considérés comme une sous-famille des vipéridés et s'en distinguent par la présence d'organes thermorécepteurs et, pour les serpents à sonnette, de bruiteur. La réaction locale comporte un œdème majeur, extensif et compressif extrêmement douloureux mais d'évolution rarement nécrotique. Le syndrome général est variable soit proche du syndrome vipérin avec des hémorragies moins importantes, soit à type de CIVD et/ou de multiples troubles thrombotiques pour *Bothrops lanceolatus*, soit similaire au syndrome cobraïque par présence d'une neuro-



toxine (tel *Crotalus durissus terrificus* de Guyane) et d'une myotoxine provoquant des rhabdomyolyses, soit à type de choc par sécrétion d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'espèce *crotalus*.

### Syndrome cobraïque<sup>8,9</sup>

Les cobras possèdent dans leur venin des neurotoxines et, pour le cobra africain à cou noir, des cardiotoxines responsables de troubles du rythme ventriculaire. Certains cobras dits cracheurs sont capables en outre de projeter leur venin jusqu'à 3 m de distance en visant les yeux de leur proie, entraînant des douleurs oculaires intenses avec blépharospasme, mydriase, œdème palpébral, pouvant évoluer vers une kératite grave ; il n'y a pas de passage systémique du venin sans morsure. La morsure des élapidés est peu douloureuse mais prolongée, entraînant l'administration d'une quantité importante de venin. Les signes locaux sont généralement modérés sans œdème en dehors des morsures par *naja nigricollis* et de certains élapidés d'Australie et de Nouvelle-Guinée qui possèdent non seulement une neurotoxicité puissante mais aussi des enzymes à l'origine de troubles sévères de la coagulation. La nécrose n'est habituellement pas extensive.

Le syndrome cobraïque se traduit initialement par un ptosis, une diplopie, une ophtalmoplégie, une dysphonie, des troubles de la déglutition ainsi qu'une disparition de la mimique par atteinte des nerfs crâniens. Une sensation de soif, des nausées et des troubles sensoriels (acouphènes, phosphènes) s'associent à une angoisse. Une hypotension pouvant évoluer vers un état de choc ainsi qu'une paralysie ascendante avec aréflexie et des troubles de la conscience précèdent le trismus et la paralysie respiratoire. La mort peut survenir au bout de 2 à 10 heures d'évolution.

### Envenimations par les scorpions<sup>10</sup>

Au Mexique, on déplore plus de 500 décès par an après piqure de scorpion (fig. 41.5). Au Maghreb et notamment en Tunisie, on dénombre plusieurs milliers de victimes, les décès ne concernant que les enfants. En France, seul le scorpion jaune (*Buthus occitanus*) qui vit loin des hommes dans la garrigue (du Roussillon jusqu'au Var), peut être dangereux mais sans risque léthal ; les scorpions noirs (*Euscorpis*) plus petits, vivent jusque dans les habitations provençales mais sont inoffensifs. De 1973 à 1994 inclus, 601 envenimations par *Euscorpis*, 36 par *Buthus* et 339 par un scorpion non identifié, ont été notifiées au centre antipoison de Marseille ; aucun cas mortel n'a été déploré.

L'envenimation scorpionique ne se résume le plus souvent qu'aux seules manifestations locorégionales : douleurs intenses à type de brûlures ou de broiement. Il n'y a pas d'œdème ou de rougeur après piqure de buthidés car leurs venins sont dépourvus d'activité enzymatique contrairement aux scorpions chactoides pour lesquels on peut observer une nécrose au point de ponction. Dans moins de 5 % des cas, il existe des signes systémiques à type de sueurs profuses, de frissons et de tremblements, d'hyperthermie,



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.5** Scorpion africain ; le dernier anneau du post-abdomen contient une glande à venin qui s'abouche dans un aiguillon recourbé

d'agitation, de sialorrhée, de rhinorrhée, de nausées, de poussée tensionnelle avec tachycardie. Ensuite selon l'importance de l'enveniment, on observe des fluctuations tensionnelles, des vomissements, une diarrhée, une insuffisance respiratoire aiguë à type d'œdème pulmonaire, des signes neuromusculaires polymorphes : dystonie, fasciculations, crampes musculaires, convulsions, dysautonomie puis confusion et coma. L'électrocardiogramme révèle des décalages du segment ST faisant évoquer une ischémie myocardique. La conduite à tenir est résumée dans l'encadré 41.A.

### Envenimations par les araignées<sup>11</sup>

On distingue les mygalomorphes ou mygales des aranéomorphes ou araignées *stricto sensu* par la disposition des chélicères (appareil venimeux) respectivement sagittale et frontale.

Les consultations pour morsures d'araignées présumées sont assez fréquentes en dermatologie mais il est rare que la preuve en soit apportée et que l'espèce ait pu être identifiée. Les cas d'envenimation par la veuve noire à treize points (*Latrodectus mactans tredecimguttatus*) sont rares en France puisque seulement une trentaine de cas (dont 25 en Corse) ont été rapportés par le centre antipoison de Marseille en vingt ans. Le venin de *Latrodectus* sp. (la femelle seule est réellement dangereuse) contient une famille de neurotoxines dont certaines sont actives sur les

**CAT après envenimation par serpent ou scorpion**

- S'assurer de la morsure et, sans prendre de risque, identifier l'animal.
- Alerter les secours médicalisés (SAMU 15).
- Tranquilliser le blessé et l'immobiliser afin de diminuer la diffusion du venin.
- Proscrire le garrot, les incisions, le débridement, la cautérisation, l'aspiration ; seuls le lavage et l'antisepsie de la plaie sont autorisés sur place.
- Antalgie non salicylée (souvent nécessité d'antalgiques majeurs).
- Antibiotrophylaxie et prévention du tétanos.
- La sérothérapie antivenimeuse est la seule thérapeutique capable d'inactiver les protéases inoculées et de corriger les troubles de la coagulation en quelques heures à condition d'être utilisée rapidement notamment lors d'envenimation cobraïque ; néanmoins même prescrite tardivement, elle garde une certaine efficacité. Au cours des envenimations de type vipérin, la sérothérapie doit être largement prescrite chez les sujets fragiles (enfant, personne âgée) et lorsque le serpent présumé est réputé dangereux ; chez l'adulte sain, elle n'est indiquée que lors d'envenimation patente avec manifestations locales et/ou hémorragiques. La posologie de la sérothérapie intraveineuse est fonction non pas du poids du malade mais de la quantité de venin injectée dont témoignent la gravité des symptômes et l'évolution clinique et biologique ; les nouvelles techniques de dosage de la fraction toxique par méthode Elisa facilitent cette estimation. Elle sera systématiquement associée à une corticothérapie afin de limiter le risque immunoallergique. La sérothérapie est plus discutable pour le scorpionisme et il faut la limiter aux formes sévères en région tropicale. Pour se procurer les différents sérums, appel du SAMU, du centre régional de toxico-vigilance ou de l'institut Pasteur.
- Mesures non spécifiques de réanimation, remplissage vasculaire même en l'absence d'état de choc, ventilation, gestion de l'insuffisance rénale.
- En cas d'œdème majeur, en l'absence d'anomalie importante de l'hémostase, les incisions de décharge sont licites afin d'éviter un syndrome des loges.

41.A

mammifères, d'autres sur les insectes. D'autres espèces contiennent des toxines actives sur les canaux sodiques neuronaux comme l'araignée *Phoneutria* sp. ou *Atrax robustus*, mygale agressive du sud-est de l'Australie, dont la morsure très douloureuse est responsable d'exceptionnels décès. Des urticaires sont décrites après contact avec les poils de certaines mygales (*Theraphosidae* nommées par erreur tarentules dans la littérature anglo-saxonne). En France, *Segestria florentina* semble être l'espèce la plus fréquemment en cause lors de morsures d'araignée. De grande taille, de teinte sombre, elle a la particularité de mordre plusieurs fois, provoquant des réactions inflammatoires locales parfois marquées, accompagnées alors d'une fièvre. Après mor-



Coll. Pr. J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.6** Lésion purpurique puis nécrotique hyperalgique après piqûre d'araignée

sure de *Loxosceles reclusa*, *laeta* ou *intermedia*, araignées vivant sur le continent américain, on peut observer notamment chez l'enfant un exanthème fébrile avec arthromyalgies, des nausées avec malaise, une thrombopénie et surtout une hémolyse avec insuffisance rénale aiguë puis coagulation intravasculaire disséminée pouvant conduire au décès. Initialement, on peut observer un point de ponction ou une vésicule au centre de l'érythème hyperalgique et d'évolution purpurique. Une zone ischémique apparaît ensuite puis la thrombose vasculaire se traduit par une nécrose extensive (fig. 41.6), de cicatrisation très lente avec même des descriptions d'ulcération persistante à type de *pyoderma gangrenosum*.

Le traitement est mal codifié : les sérums antivenimeux existent pour certaines espèces (*Loxosceles laeta*, *Latrodectus mactans mactans*, *Atrax robustus*...). Les antiagrégants plaquettaires freineraient le processus nécrotique. Les antihistaminiques sont en revanche toujours indiqués. Les corticoides peuvent être utilisés lors de signes systémiques notamment d'hémolyse. Les mesures antiseptiques ou l'antibiothérapie en cas de surinfection sont systématiques avec parfois des mesures chirurgicales d'excision des zones de nécrose.

**Piqûres d'hyménoptères<sup>12</sup>**

La sous-espèce d'abeille domestique *Apis mellifica scutellata*, introduite en Amérique du Sud accidentellement en 1957, a supplanté ses congénères et a essaimé aux États-Unis où, très agressive, elle fait des centaines de victimes (40 décès recensés par an). En Afrique, elle est responsable d'attaques massives très redoutées. En France, la plupart des accidents mortels (10 décès par an) résultent de réactions allergiques aux piqûres de guêpes et d'abeilles plutôt chez les adultes (en raison de la nécessité d'une sensibilisation suffisante) ou bien de piqûres multiples plutôt chez les enfants.

Les décès après piqûres d'hyménoptères résultent surtout de réaction d'hypersensibilité immédiate avec histaminolibération. La mort survient après angio-œdème glottique et/ou choc anaphylactique. Il existe des allergies croisées plus fréquentes entre venins d'apides (abeilles *Apis mellifica*,



*dorsata*, *florea*, *cerana* et bourdons *Bombus*) qu'entre ceux de vespides (guêpes *Vespula germanica*, *vulgaris* et frelons *Vespa crabro*) ou entre vespides et apidés.

Le syndrome toxique (dû notamment à l'apamine des abeilles à effet neurotoxique) nécessite de multiples piqûres (> 50), est retardé, se traduit par une douleur intense et prolongée, syncopale, des nausées et des diarrhées. Le malade est désorienté, confus et en quelques heures, devient comateux. Outre l'inflammation locale aux points de ponction d'évolution purpurique, un œdème parfois généralisé se constitue et des zones de nécroses cutanées peuvent apparaître. Un choc hypovolémique, des troubles du rythme cardiaque, une détresse respiratoire aiguë, une rhabdomyolyse, une hémolyse, une insuffisance rénale aiguë, une cytolysé hépatique, une pancréatite aiguë, une encéphalite et une polyradiculonévrite peuvent s'installer. Le décès survient par défaillance multiviscérale et coagulation intravasculaire disséminée. La conduite à tenir après piqûres d'hyménoptères est rappelée dans l'encadré 41.B.

## Piqûres ou morsures par divers arthropodes<sup>13,14</sup>

### Tiques

Outre leur rôle de vecteur dans de multiples infections (fièvre boutonneuse méditerranéenne, maladie de Lyme, fièvre Q, rickettsioses africaines [fig. 41.7] et américaines...), les tiques peuvent, par leur morsure, entraîner de véritables envenimations appelées « paralysies ascendantes à tiques » (ressemblant à une polyradiculonévrite de Guillain-Barré) dont on répertorie de nombreux cas mortels en Australie et au Canada et qui résultent de l'action de neurotoxines contenues dans leurs glandes salivaires. Les tiques ne doivent surtout pas être écrasées au risque d'un largage



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.7** Escarre d'inoculation avec réaction lymphangitique après morsure de tique en Afrique du Sud, transmettrice de *Rickettsiae africae*

massif de toxines ; la technique consistant à les étouffer par de l'éther ou de l'alcool est discutée et il est préférable de les ôter délicatement : la symptomatologie régresse ensuite. L'utilisation d'un tire-tique issu de la médecine vétérinaire semble très intéressante. L'antibioprophylaxie par cyclines est controversée et doit être discutée selon l'épidémiologie locale des rickettsioses et borrélioses : elle est licite lorsque l'indidence de la maladie est forte et/ou lorsqu'il s'agit de morsures multiples et prolongées (les tiques étant alors gorgées de sang).

### Fourmis

Les fourmis sont aussi des hyménoptères aculéates ; on dénombre près de 10 000 espèces vivant toutes en société ! Leurs venins injectés par un aiguillon ou projetés par leurs glandes après morsure de leurs mandibules contiennent des enzymes proches de celles des guêpes et abeilles mais également des alcaloïdes aux propriétés hémolytiques et cytotoxiques. Dans nos pays, leurs morsures n'entraînent qu'une éruption papuleuse, vésiculeuse ou pustuleuse parfois nécrotique, hypo-esthésiante puis hyperalgique. Sur le continent sud-américain et en Afrique tropicale existent des espèces très agressives dont le venin est particulièrement toxique lorsque les morsures sont nombreuses (« fourmis de feu » noires *Solenopsis richteri* ou rouges *S. invicta*) causant un état confusionnel. On décrit aussi des réactions anaphylactiques.

### Lépidoptères

De nombreux lépidoptères possèdent des poils urticants soit à l'état de chenilles (érucisme) soit à l'état de papillons (papillonite) qui induisent des tableaux cutanéomuqueux polymorphes volontiers à type d'urticaire mais dont l'évolution est prolongée et souvent compliquée de prurigo, d'eczéma ou de surinfection (fig. 41.8). Les genres *Hylesia* pour l'Amérique du Sud et *Anaphae* pour l'Afrique équatoriale sont responsables de lépidoptérisme. Les chenilles processionnaires du pin sont bien connues sur le pourtour méditerranéen et dans les pinèdes du sud-ouest de la France ;

### CAT après piqûres d'hyménoptères

- Ablation des dards (avec une pointe et non pas une pince pour ne pas écraser la glande), précoce pour éviter les contractions résiduelles de la glande à venin des abeilles qui se purge dans l'aiguillon ancré.
- Antisepsie.
- Apaisement de la douleur par une source de chaleur car le venin est thermolabile ou administration d'un antalgique majeur en cas de piqûres multiples.
- Antihistaminiques et bronchodilatateurs.
- En cas d'angio-œdème ou de signes de choc anaphylactique : adrénaline par voie intraveineuse (Anakit ou Anahelp : 1 ml = 1 mg) ou en injection sous-cutanée ou encore en intratrachéal après intubation ; la corticothérapie ne constitue qu'un traitement d'appoint.
- Après guérison d'une réaction allergique, il importe de pratiquer à distance des tests allergologiques (pricks) aux venins d'hyménoptères puis, en cas de confirmation, de réaliser une désensibilisation.

41.B





**Fig. 41.8** Réaction vésiculo-bulleuse et nécrotique après contact avec des lépidoptères (papillonite) durant un séjour aux Antilles ; le prurit est généralement féroce et durable

l'éruption résulte aussi bien du contact direct avec la chenille que de la dissémination des poils urticants dans l'atmosphère par le mistral favorisant une atteinte oculaire (fig. 41.9).

**Myriapodes**

Seuls les chilopodes sont dangereux pour l'homme : ces mille-pattes possèdent des crochets venimeux entraînant une réaction inflammatoire très douloureuse et parfois d'évolution nécrotique. En Europe, la scolopendre *Scolopendra cingulata*, pouvant dépasser 20 cm de longueur, est agressive et venimeuse.

**Moustiques, phlébotomes, mouches, myiases, taon, poux, puces, puces chique, blattes, punaises...**

Il serait trop long d'énumérer (tableaux 41.2, 41.3 et 41.4) les multiples affections transmises par les autres arthropodes, ainsi que de détailler les morsures ou piqûres qu'ils peuvent induire de façon spécifique ou non : prurigo mitis (papule inflammatoire centrée par une microvésicule) ou strophulus



**Fig. 41.9** Chenilles processionnaires du pin entraînant une éruption urticarienne après contact avec leurs poils urticants

**Tableau 41.3** Arthropodes « venimeux »

| Arthropodes<br>« venimeux »   | Géographie        | Clinique                          |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Lépidoptères                  |                   |                                   |
| <i>Hylésia</i>                | Amérique          | Dermite de contact, prurigo ou    |
| <i>Anaphae</i>                | (« papillonite ») | lésions conjonctivo-cornéennes au |
| « chenilles                   | Afrique           | contact des poils venimeux des    |
| <i>processionnaires</i> »     | Europe            | papillons                         |
| Coléoptères                   |                   |                                   |
| <i>Paederus</i>               | Afrique ++        | Dermite vésicante après           |
|                               | Amérique          | écrasement de l'insecte contenant |
|                               | Asie, Europe      | une toxine                        |
| Hyménoptères                  |                   |                                   |
| <i>Abeille, guêpe,</i>        | cosmopolite       | Piqûre douloureuse avec réaction  |
| <i>frelon</i>                 |                   | inflammatoire locale ou/et        |
| <i>Fourmis</i>                |                   | anaphylaxie                       |
| Myriapodes (« mille-pattes ») |                   |                                   |
| <i>Scolopendre</i>            | cosmopolite       | Piqûre douloureuse avec réaction  |
| <i>(chilopodes)</i>           |                   | inflammatoire locale et parfois   |
|                               |                   | signes généraux                   |

(vésiculo-bulle avec halo érythémateux), prurigo nodulaire, éruption papulo-vésiculeuse ou pustuleuse polymorphe avec ou sans réaction lymphangitique, aspect furonculoïde lors de myiases (fig. 41.10)... L'intensité de la réaction est fonction du terrain allergique (atopie) et plus rarement d'une hypersensibilité favorisée par une hémopathie. En termes de morbidité et de mortalité, ces vecteurs de maladie constituent un problème majeur de santé publique à l'échelon de la population mondiale. L'utilisation d'insecticides, le traitement des gîtes larvaires et des réservoirs animaux ou humains n'ont pas encore suffi à éradiquer définitivement les grandes endémies mais la meilleure connaissance de l'écologie, de l'étude des populations animales, de leurs interactions, ainsi que la compréhension des mécanismes de résistance aux insecticides ou aux thérapeutiques antiparasitaires permettent d'espérer de nouveaux progrès. Il faut insister sur l'intérêt de la protection vestimentaire et de l'utilisation de répulsifs comme cela a été démontré en milieu militaire pour la leishmaniose notamment.

**Envenimations ou blessures par les animaux aquatiques<sup>15-18</sup>**

Sur le littoral français, les envenimations sont essentiellement dues aux rascasses (*Scorpaena scorfa*, *porcus*) en milieu rocaillieux et aux vives (*Trachinus draco*) en zone sablonneuse. Ces poissons possèdent, au niveau des nageoires et des opercules, des aiguillons creux reliés à une glande à venin. La symptomatologie est dominée par une douleur immédiate, intense, irradiant dans tout le membre atteint. Un érythème et un œdème se constituent rapidement lors de piqûre de vive puis une zone de nécrose apparaît secondairement. Les aiguilles acérées de la rascasse peuvent causer

Tableau 41.4 Arthropodes « parasites »

| Arthropodes « parasites »                                                                                                     | Géographie                                                 | Réservoir                                                       | Clinique                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Myiases furonculoïdes</b>                                                                                                  |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Cordylobia anthropophaga</i><br><i>Dermatobia hominis</i><br><i>Hypoderma bovis, lineatum</i>                              | Afrique (ver de Cayor)<br>Amérique (ver macaque)<br>Europe | Sol et habits souillés<br>Plus de 50 vecteurs<br>Mouche, bétail | Nodule inflammatoire se fistulisant avec émergence de la larve à la peau (extraction chirurgicale)                                                                                                                   |
| <b>Myiases migratoires (rampantes ou/et à tumeurs ambulatoires)</b>                                                           |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Gasterophilus hemorroidalis, veterinus</i><br><i>Hypoderma bovis, lineatum</i>                                             | Cosmopolite<br>Europe                                      | Chevaux, ânes (ingestion)<br>Mouche, bétail                     | Sillon ecchymotique prurigineux parfois douloureux progressant de quelques centimètres par jour                                                                                                                      |
| <b>Myiases des plaies</b>                                                                                                     |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Cochliomyia hominivorax</i><br><i>Chrysomya</i><br><i>Wohlfahrtia, Sarcophaga, Calliphora, Lucilia seritica</i>            | Amérique (ver en vis)<br>Asie, Afrique cosmopolite         | Mouche                                                          | Pénétration des plaies avec creusement de « galeries » (irrigations au chloroforme sous anesthésie locale)                                                                                                           |
| <b>Myiases cavitaires</b>                                                                                                     |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Wohlfahrtia magnifica</i><br><i>Oestrus ovis</i><br><i>Lucilia, Sarcophaga, Calliphora</i><br><i>Rhinoestrus purpureus</i> | Afrique<br>Europe                                          | Mouche                                                          | Dépôts de larves sur les yeux et le nez : mutilations, myiases nasosinusiennes et du conduit auditif, myiase oculaire                                                                                                |
| <b>Myiase épicutanée</b>                                                                                                      |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Auchmeromyia luteola</i>                                                                                                   | Afrique tropicale (ver de case)                            | Sol                                                             | Larve se nourrissant la nuit par succion et regagnant son « terrier » sans destruction tissulaire                                                                                                                    |
| <b>Pulicoses</b>                                                                                                              |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Tunga penetrans</i><br><i>Tungose ou Tungiasis</i> (« puce chique »)                                                       | Afrique et Amérique tropicales, Océan indien, Chine        | Sol (femelle hématophage sautant jusqu'à 30 cm de haut)         | Prurit puis douleur au niveau du nodule en « boule de gui » (abdomen centré par l'orifice de ponte) ; risque de surinfection                                                                                         |
| <i>Pulex irritans</i><br><i>Ctenocephalides canis, felix, gallinae</i>                                                        | Cosmopolite                                                | Homme<br>Chien, chat, poule                                     | Maculo-papule prurigineuse centrée par une pétéchie à périphérie inflammatoire ; parfois vésiculo-bulle                                                                                                              |
| <b>Acariens (cf. tiques et thrombiculidés)</b>                                                                                |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Pyemotes trititis</i><br><i>P. ventricosus</i>                                                                             | Diverse                                                    | Doin, paille, tabac, bois                                       | « Gale des céréales » : prurigo                                                                                                                                                                                      |
| <i>Gamasides : Dermanyssus gallinae, Ornithonyssus</i>                                                                        | Diverse                                                    | Oiseaux, mammifères                                             | Prurigo (« acariasis »)                                                                                                                                                                                              |
| <i>Cheyletiella parasitovorax, yaszgii, blakei</i>                                                                            | Diverse                                                    | Chien, chat, lapin                                              | Éruption papulo-vésiculo-pustuleuse très prurigineuse                                                                                                                                                                |
| <i>Demodex follicularum, brevis</i>                                                                                           | Cosmopolite                                                | Saprophyte<br>Homme                                             | Folliculite, prurigo (SIDA)                                                                                                                                                                                          |
| <i>Thrombicula autumnalis</i> (aoûtats)                                                                                       | Prairies et forêts tempérées                               |                                                                 | Maculo-papules (zone coagulée avec partie centrale dissoute par la salive de l'aoûtat = histiosiphon) très prurigineuses parfois de type prurigo strophulus, parfois d'évolution purpurique ; risque de surinfection |
| <b>Punaies (Cimex cf. réduves) et blattes</b>                                                                                 |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                               | Cosmopolite                                                |                                                                 | Maculo-papule prurigineuse et inflammatoire ; morsures des orifices nasaux et des oreilles chez le nouveau-né                                                                                                        |



**Fig. 41.10** Réaction non spécifique bullo-nécrotique suivie d'inflammation érysipélateuse après piqûre d'arthropode

une plaie abondamment hémorragique. La thérapeutique est simple mais doit être réalisée immédiatement : il faut créer un choc thermique qui freine l'action du venin (thermolabile à 50 °C) et qui a, en tout cas, un effet antalgique. On approche une source de chaleur à proximité de la piqûre durant deux minutes puis on applique de la glace.

Les *ptéroïs* (« poisson de feu » ou « lion-fish ») et les *synancées* (« poisson-pierre » ou « stone-fish ») sont venimeux par leurs épines : la douleur est de grande intensité, syncopale, croissante avec le temps. La zone de piqûre est ischémique, œdématisée, dure puis une nécrose extensive et durable apparaît ensuite (fig. 41.11). Des collapsus, des détresses respiratoires, des convulsions sont décrits, ainsi que des surinfections parfois mortelles par gangrène gazeuse. Le traitement est pourtant simple mais trop souvent méconnu : il faut, sans délai après anesthésie locale à la lidocaïne, exciser la zone envenimée et assurer ensuite une cicatrisation dirigée. Il existe un sérum antivenimeux (Stonefish Antivenom, Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne, Australie) limitant la douleur et l'extension de la nécrose à condition d'être administré moins de trente minutes après la piqûre... Les murènes peuvent mordre les plongeurs qui aventurent leur main dans les anfractuosités où elles s'abritent ; leur salive neurotoxique et hémolytique est inoculée en faible quantité et n'induit qu'une inflammation puis une nécrose limitée. La plaie s'infecte volontiers, imposant un parage chirurgical systématique.



**Fig. 41.11** L'exérèse chirurgicale de la zone de nécrose après piqûre de poisson de pierre est impérative

Deux espèces de *raies* vivant sur nos côtes (*pastenague* ou raie-léopard *dasyatis pastinaca*, aigle de mer *myliobatis aquila*), possèdent au-dessus de la queue des dards acérés à bords crénelés et venimeux, capables de pénétrer profondément dans les tissus du baigneur qui, par mégarde, pose le pied sur elles. Il faut opérer le blessé car la membrane externe du dard persiste dans la plaie et facilite la surinfection et l'évolution nécrotique de la blessure. La raie torpille fabrique, grâce à ses cellules cérébrales, de l'électricité qu'elle accumule (comme une batterie) dans les muscles de ses nageoires latérales. Même moribonde, elle peut libérer une décharge électrique puissante au simple attouchement. De même l'anguille électrique (*Electrophorus electricus*) qui mesure 2,5 m et se rencontre dans les mares et les rivières de la Guyane et du Brésil, peut produire des décharges de 800 V capables d'électrocuter un homme...

Le poulpe de la variété *Hapalochaena maculosa* vivant sur les côtes du Pacifique est venimeux et l'effet de sa toxine est assez foudroyant avec une paralysie respiratoire et un coma qui, heureusement, régressent rapidement et spontanément sous réserve que le baigneur ait pu être secouru et ait pu bénéficier d'une réanimation symptomatique...

Les cônes (*conus geographus*, *striatus*) sont des coquillages tropicaux particulièrement dangereux car ils peuvent projeter, à plusieurs centimètres de distance, un appendice extensible muni de minuscules harpons, servant à capturer de petits invertébrés marins ; la piqûre d'un homme par ces dards entraîne un œdème local très douloureux, suivi rapidement d'une paralysie respiratoire par action curarisante, de vomissements et diarrhées et d'un collapsus évoluant parfois vers le décès surtout chez l'enfant. Les piqûres d'*oursins* sont particulièrement fréquentes et généralement sans grande conséquence. Mais les épines acérées et cassantes sont assez difficiles à extraire et peuvent s'enfoncer profondément dans la peau puis même migrer dans les tissus profonds y compris dans les articulations. La persistance de débris d'épines peut induire des granulomes, notamment sur les faces d'extension des membres, pouvant simuler des granulomes annulaires ou des nodules sarcoïdo-





Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.12** Brûlures linéaires après contact avec une physalie en pleine mer ; la noyade avait été évitée de justesse

siques. Sous les tropiques, les oursins peuvent comporter des glandes venimeuses à la base des piquants. *Pelagia noctulica* est la seule méduse du littoral français susceptible d'entraîner de véritables brûlures cutanées, immédiatement hyperalgiques à type de décharge électrique comme les physalies (*physalia physalis*) (constituées en fait d'une colonie de méduses en symbiose) qui flottent à la surface de l'eau en pleine mer (fig. 41.12). La « guêpe de mer » *Chironex fleckeri*, méduse commune des eaux côtières peu profondes des mers du Sud, provoque une douleur atroce pouvant entraîner la noyade et induisant des tentatives désespérées pour se débarrasser des multiples tentacules porteuses de milliers de cellules urticantes. Elle engendre des brûlures linéaires laissant des cicatrices dyschromiques (fig. 41.13). Par ailleurs toute piqûre de méduse répétée peut induire un choc anaphylactique. Il faut empêcher la victime de gratter ses lésions afin de ne pas faire éclater les cellules urticantes ou cnidocytes ; l'application de mousse à raser ou de sable fin permet à l'aide d'une spatule d'éliminer les tentacules invisibles non encore rompues. Un rinçage à l'eau de mer puis au vinaigre, une antiseptie et l'application de crème cicatrisante complètent le traitement.



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.13** Évolution pigmentaire d'une brûlure de méduse en mer tropicale



Coll. Pr J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.14** Éruption eczématiforme après contact avec une anémone

Les anémones déclenchent après contact de leur nématocyte une éruption mi-urticariiforme mi-eczématiforme plus cuisante que prurigineuse, laissant volontiers une séquelle pigmentaire, qui doit bénéficier de l'application de dermocorticoïdes de classe I (fig. 41.14).

Les éponges et les coraux peuvent occasionner des blessures difficiles à cicatriser du fait de la contamination des plaies par des germes hydriques (*vibrios*, *altermonas*, *pseudomonas*, *mycobacteria*...), et par la persistance de fines particules de corail (à base de calcaire et silice) irritantes qui engendrent parfois un prurigo chronique résistant aux dermocorticoïdes et pour lequel seule l'exérèse chirurgicale, en cas de lésions limitées, est efficace. On décrit ainsi une dermatite après baignade dans la mer Rouge (*Red Sea coral contact dermatitis*) résultant du contact avec les organelles de coraux de genre *Millepora* (« coraux de feu ») et qui peut évoluer vers une dermatose lichénoïde pigmentée ou des lésions granulomateuses chroniques à type de prurigo. Elle peut comporter une symptomatologie systémique, toxinique avec fébricule, céphalées, myalgies et troubles digestifs. On peut la rapprocher de l'éruption du baigneur (*seabather's eruption*) décrite essentiellement dans les Caraïbes, le golfe du Mexique et de la Floride et, depuis peu, sur les côtes du Brésil. Elle est provoquée par les « bourgeons » de cnidaires correspondant principalement aux méduses, notamment *Linuche unguiculata* et *Mnemiopsis leidyi* mais aussi à des coraux et des anémones notamment *Edwardsiella lineata*,



Coll. Pr. J.-J. Morand, Marseille

**Fig. 41.15** Éruption du baigneur en mer des Caraïbes

présents en quantité considérable dans la mer à certaines périodes de l'année (mars à septembre dans la Caraïbe), correspondant à la reproduction asexuée par bourgeonnement et segmentation de ces cnidaires. Les toxines libérées par les nématocystes se concentrent sous les zones couvertes du fait de la pression du maillot et induisent une dermatite de contact polymorphe mi-urticariiforme mi-eczématiforme (fig. 41.15).

La prophylaxie est évidemment essentielle avec absence de baignade dans des eaux tropicales troubles lors des périodes de « pontes » des cnidaires, utilisation de maillot deux pièces, rinçage immédiat après le bain. La résolution

spontanée de la dermatite en quelques semaines est habituelle mais elle est accélérée par l'application d'émollients, de dermocorticoïdes et la prise d'antihistaminiques.



## Conclusion

De très nombreux animaux sauvages ou domestiques peuvent occasionner des morsures, des griffures ou des piqûres de gravité très variable. L'examen clinique d'un sujet envenimé doit être complet, soigneux et répété. Il faut dessiner les limites de l'érythème, de l'éventuel purpura ou de la nécrose. Tout symptôme évoquant un trouble de l'hémostase impose l'hospitalisation en urgence. Il faut rechercher des signes d'anaphylaxie (chute tensionnelle, bronchospasme...), des anomalies neuropsychiques. Même lorsque l'examen est strictement normal initialement, il est fondamental, lorsque l'anamnèse est sans ambiguïté (morsure de serpent, blessure pénétrante par un animal au comportement spontanément agressif en zone d'endémie rabique...) ou lorsqu'il s'agit d'un enfant, d'hospitaliser le blessé car les signes d'envenimation peuvent être différés. La connaissance des modalités thérapeutiques en cas d'enveniment (notamment la sérothérapie après morsure de serpents ou l'injection d'adrénaline en cas de choc anaphylactique après piqûre d'hyménoptères) et des mesures préventives contre la rage, est fondamentale pour tout médecin, quelle que soit sa spécialité, *a fortiori* dans les pays tropicaux où les envenimations constituent un réel problème de santé publique.



- 1 Fond L, Michel JL, Perrot JL *et al.* Morsures par animaux domestiques. *Ann Dermatol Venerol* 1999; **126**:531-535.
- 2 Jaussaud R, Strady C, Liénard M, Strady A. La rage en France : actualité. *Rev Med Int* 2000; **21**:679-683.
- 3 Aubert M, De Haro L, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. *Med Trop* 1996; **56**:384-392.
- 4 Bedock B, Blanc PL, Lassonery-Jay S. Morsures de vipères en France : prise en charge, traitement des formes graves. *Reanim Med Urg* 1989; **24**:7-24.
- 5 De Haro L, Valli M. Envenimations en France métropolitaines : vipères, faune autochtone et nouveaux animaux de compagnie. *Rev Prat Anesth Reanim* 1999; **3**:103-109.
- 6 Chippaux JP, Goyffon M. Serpents et scorpions : quels risques pour le voyageur ? *Med Trop* 1997; **57**:519-521.
- 7 Goyffon M, Chippaux JP. Les accidents d'envenimation en France. *Med Armees* 1990; **18**:83-86.
- 8 Mion G, Goyffon M. Les envenimations graves. Paris : Arnette; 2000.
- 9 Walter FG, Bilden EF, Gibly RL. Envenomations. *Crit Care Clin* 1999; **15**:353-386.
- 10 Amitai Y. Clinical manifestations and management of scorpion envenomation. *Public Health Rev* 1998; **26**:257-263.
- 11 Wilson DC, King LE. Spiders and spider bites. *Dermatol Clin* 1990; **8**:277-286.
- 12 Elgart GW. Ant, bee and wasp stings. *Dermatol Clin* 1990; **8**:229-236.
- 13 Morand JJ, Lightburn E. Envenimations, morsures, griffures et piqûres animales, *Encycl Med Chir* (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98400-A-10, 2002, 15 p.
- 14 Zhu Y, Stiller MJ. Arthropods and skin diseases. *Int J Dermatol* 2002; **41**:533-549.
- 15 Berger L, Caumes É. Accidents cutanés provoqués par la faune et la flore sous-marines. *Ann Dermatol Venerol* 2004; **131**:397-404.
- 16 Guillet G, Milochau P, Labouche F. Pathologie cutanée due à la faune marine. *Nouv Dermatol* 2004; **23**:465-469.
- 17 Morand JJ, Lightburn E. Dermatite prurigineuse après baignade dans la mer des caraïbes. *Med Trop* 2005; **65**:304.
- 18 Wong DE, Meinking TL, Taplin D *et al.* Seabather's eruption : clinical, histologic and immunologic features. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**:399-406.

# *Maladies métaboliques*



# 42

## Maladies métaboliques héréditaires

Jacqueline Chevrant-Breton, Didier Bessis

### Classification et démarche diagnostique 42-2

#### Maladies des acides aminés 42-2

Phénylcétonurie 42-4

Syndrome de Richner-Hanhart 42-4

Alcaptonurie 42-5

Homocystinurie classique 42-6

Déficits enzymatiques du cycle de l'urée 42-6

Aminoaciduries organiques 42-7

Hypoprolinémie 42-7

Déficit en sérine 42-7

#### Maladie des peptides 42-7

Déficit en prolidase 42-7

Triméthylaminurie 42-8

Déficit en 3-diméthylglycine déshydrogénase 42-8

#### Maladies du transport membranaire 42-8

Déficit en  $\alpha$ -1 antitrypsine 42-8

Maladie de Hartnup 42-9

#### Vitamines 42-9

Biotine 42-9

Vitamine D 42-10

#### Métaux 42-10

Fer 42-10

Cuivre 42-10

Zinc 42-12

#### Maladies du métabolisme des purines et des pyrimidines 42-13

Syndrome de Lesch-Nyhan 42-13

Déficit en adénosine désaminase (ADA) 42-13

Déficit en purine nucléoside phosphorylase 42-14

#### Métabolisme du complément 42-15

Angio-œdème héréditaire 42-15

Autres fractions du complément 42-16

#### Désordres mitochondriaux 42-16

Cytopathies mitochondriales 42-16

Syndrome de Sjögren-Larsson 42-16

#### Hémoglobinopathies et anémies hémolytiques 42-16

Drépanocytose 42-16

Thalassémies 42-17

Sphérocytose héréditaire 42-17

#### Maladies plaquettaires 42-18

Syndrome de Wiskott-Aldrich 42-18

Syndrome de Hermansky-Pudlak 42-18

Maladie de Chediak-Higashi 42-18

#### Maladies peroxysomales 42-18

Adrénoleucodystrophie 42-18

Maladie de Refsum de l'adulte 42-19

Hyperoxalurie primitive de type 1 42-19

Acatalasémie 42-19

#### Maladies du métabolisme lipidique 42-19

Dyslipidémies 42-19

Maladies de la synthèse du cholestérol endogène 42-20

Syndrome de Dorfman-Chanarin 42-21

Déficit en stéroïde sulfatase 42-21

#### Déficits de la glycosylation 42-22

Syndromes CDG 42-22

Déficits de l'O-glycosylation 42-22

#### Maladies lysosomales 42-22

Mucopolysaccharidoses 42-22

Sphingolipidoses 42-23

Lipogranulomatose de Farber 42-26

Gangliosidose à GM1 de l'adulte 42-26

Maladie de Gaucher 42-26

Glycoprotéinoses 42-26

Cystinose infantile 42-27

#### Protéinose lipoïde 42-28

#### Références 42-29

La connaissance des nombreuses (plus de 500) mais rares maladies métaboliques héréditaires<sup>1,2</sup> ne cesse d'augmenter grâce à l'utilisation de nouvelles techniques diagnostiques et l'existence de modèles animaux naturels ou expérimentaux. La mise au point de médicaments sélectifs, pour ces maladies les plus souvent orphelines, ont contribué à l'amélioration de leur dépistage, notamment prénatal<sup>3</sup> et à la reconnaissance de nouveaux phénotypes. Ces progrès ont eu pour conséquence l'autonomisation de formes cliniques touchant un ou plusieurs organes et

de formes atténuées, voire latentes et asymptomatiques. Malgré une prise en charge complète au titre de la dix-septième maladie, les médecins, les malades et les associations doivent lutter quotidiennement pour améliorer la qualité de vie de ces patients tant sur un plan physique, que psychique et socioprofessionnel, mais également l'accès aux thérapeutiques nouvelles.

Dans ce chapitre, seules les maladies métaboliques ayant une expression cutanée et muqueuse déterminante seront décrites.

## Classification et démarche diagnostique

Si le dépistage de certaines maladies métaboliques est systématique à la naissance comme pour la phénylcétonurie, la reconnaissance de nombre d'entre elles nécessitent la compétence d'équipes très spécialisées et peu nombreuses. Les maladies métaboliques héréditaires peuvent schématiquement être regroupées sur un plan clinique en mono-atteinte, anatomique ou fonctionnelle, ou en atteinte systématisée. Sur un plan physiopathologique, on distingue 3 groupes<sup>1,4</sup> :

- maladies d'intoxication endogène, liées à des erreurs du métabolisme intermédiaire du fait de l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc enzymatique (par exemple, anomalie du cycle de l'urée). Ces affections n'interfèrent pas avec le développement embryofœtal et sont d'expression clinique parfois tardive (jusqu'au troisième âge) et intermittente. Nombre de ces affections sont traitables ;
- maladies du métabolisme de production ou d'utilisation de l'énergie au niveau de nombreux organes cibles, comme le foie, le muscle, le cœur, le cerveau et d'autres tissus. Ces affections peuvent interférer avec le développement embryofœtal et sont d'expression clinique précoce, sévère et souvent fatale ;
- maladies de la synthèse ou du catabolisme de molécules complexes, comme les maladies des organelles cellulaires (lysosome, peroxysome...) et les maladies qui perturbent la synthèse et le catabolisme de molécules complexes comme les glycosphingolipides, les éthers phospholipides, les esters du cholestérol, etc. Certaines de ces affections peuvent débuter en période anténatale.

La démarche diagnostique dermatologique face à une suspicion de maladie métabolique héréditaire doit s'accompagner :

- du recueil de toutes les manifestations cliniques cutanées (**encadré 42.A**) et extracutanées. La biopsie de la peau lésée, ou parfois saine selon les cas, peut contribuer au diagnostic<sup>5,6</sup>. Elle doit être soumise à un examen histopathologique, histochimique, immunologique, ultrastructural, confocal, en balayage, et être lue par un observateur entraîné et orienté. Elle pourra mettre en évidence des signes parfois très spécifiques et sélectivement localisés (capillaires, glandes sudorales, filet nerveux...) qui doivent guider le choix du site biopsique et de la technique ;
- du diagnostic précis de la maladie métabolique et de ses conséquences par des analyses plasmatique et urinaire, mais également de la peau, des cheveux, des cellules sanguines, des cellules en culture (fibroblastes, kératinocytes...). Il n'existe souvent pas de parallélisme strict entre l'importance quantitative d'un déficit enzymatique et la gravité ou l'expression d'une maladie. La répétition des analyses est parfois nécessaire, notamment lors des crises aiguës de la maladie. Un même déficit enzymatique ou génique peut parfois conduire à 2 ou plusieurs maladies de phénotypes très différents ;

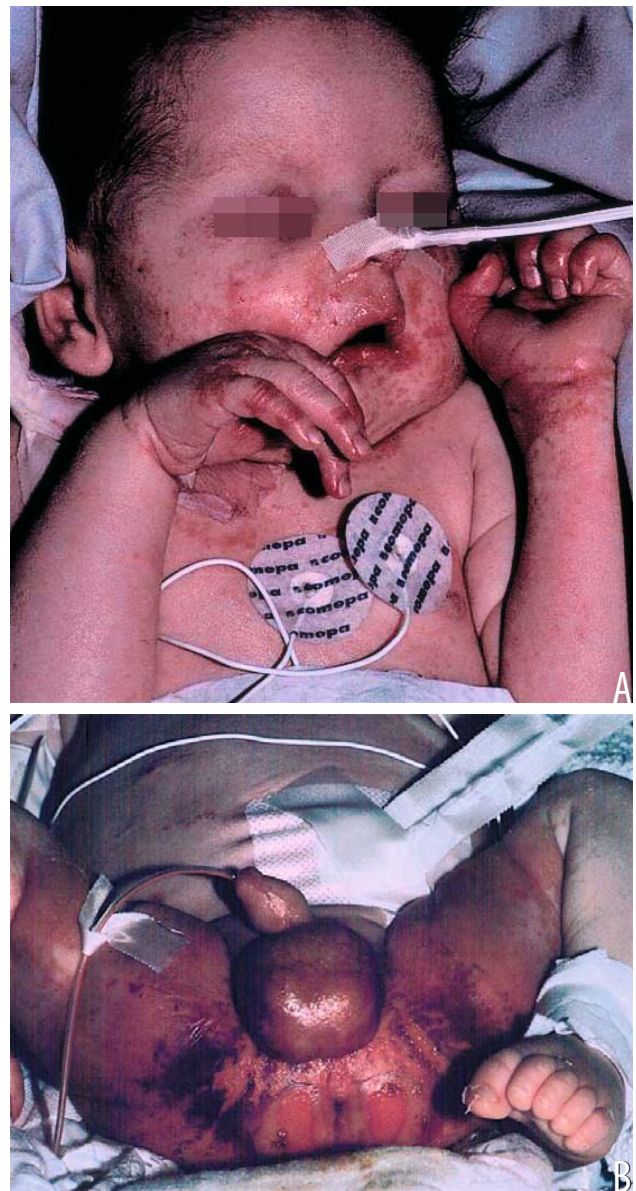


**Fig. 42.1** Pseudo-acrodermatite entéropathique secondaire à un régime appauvri en isoleucine institué au cours d'une leucinose. A. Dermite péri-orificielle buccale érythémato-croûteuse et atteinte des extrémités digitales. B. Atteinte ano-génitale érosive.

- de la détermination du mode de transmission et des gènes responsables s'ils sont connus ;
- d'une enquête familiale avec dépistage parfois anté- ou néonatal et d'un conseil génétique ;
- d'un traitement adéquat : régime, traitement de substitution, greffe de foie, de rein ou de moelle, thérapie génique.

## Maladies des acides aminés

Les maladies des acides aminés sont nombreuses mais rares. Elles concernent le métabolisme et le stockage des acides aminés, plus rarement leur transport membranaire. Elles résultent de l'accumulation d'un acide aminé « bloqué » en

**Principaux signes cutanés au cours des maladies métaboliques héréditaires****Angiokératomes**

Maladie de Fabry  
Fucosidose  
Sialosidose type II  
Galactosialidose  
Aspartyl glycosaminurie  
Bêta-mannosidose  
Maladie de Kansaki (adulte)  
Gangliosidose GM1

**Télangiectasies**

Déficit en prolidase

**Éruptions + photosensibilité**

Porphyrie :

- congénitale érythropoïétique
- cutanée tardive
- érythrohépatique
- variegata

Protoporphyrine érythropoïétique

Coproporphyrine héréditaire

Maladie de Hartnup

Désordres de la chaîne respiratoire

Xéroderma pigmentosum

Acidurie mévalonique

Hyperoxalurie

**Papules — Nodules — Tumeurs**

Tophus

Hyperoxalurie primaire

Lipogranulomatoses de Farber

Syndrome des glycoprotéines déficientes en sucres (glucides) type I

Maladie de Hunter

Maladie de Hurler

Myotonie de Steinert

**Ulcérations de jambe**

Déficit en prolidase

Hyperoxalurie (gangrènes)

Drépanocytose

Thalassémies

Sphérocytose héréditaire

Syndrome d'automutilation :

- Lesch Nyhan
- Prader et Willy
- Phénylcétonurie
- Analgésie congénitale

**Panniculites**

Déficit en alpha-1-antitrypsine

**Vésicobulles — Eczéma**

Acrodermatite entéropathique

Déficit en zinc :

- holocarboxylase synthétase
- biotinidase

Acidurie méthylmalonique :

- propionique

Eczéma :

- phénylcétonurie
- Wiskott-Aldrich

**Œdème de Quincke — Urticaire**

Déficit en inhibiteur de C1 estérase

Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D

Syndromes auto-inflammatoires : TRAPS,

CINCA (ou NOMID), Muckle et Wells, urticaire au froid familial

Fièvre méditerranéenne familiale

**Alopécies**

Maladie de Menkes

Acrodermatite entéropathique

Acrodermatite acidémique

Déficit en zinc

Déficit en acide gras essentiels

Déficit en carboxylases multiples

Acidurie méthylmalonique

Acidurie propionique

Adrénoleucodystrophie

Porphyrie hépato-érythropoïétique

Porphyrie érythropoïétique congénitale

Ehlers-Danlos type IV

Myotonie de Steinert

Avec rachitisme vitaminorésistant

**Autres anomalies pilaires**

Syndrome de Netherton

Acidurie argininosuccinique

Argininémie

Désordre de la chaîne respiratoire (trichothiodystrophie)

Mucopolysaccharidoses

Cheveux « argentés » syndrome de Chediak-Higashi

Cheveux « argentés » syndrome d'Elejalde

Cheveux « argentés » syndrome de Griscelli

**Livédo**

Homocystinurie

Hyperoxalurie

**Dyschromie**

Alcaptonurie (ochronose endogène)

Pigmentation en motte (désordre de la chaîne respiratoire)

Maladie de Hurler (taches mongoliennes)

Maladie de Hunter

Gangliosidose type I

Mélanodermie :

- hémochromatose
- adrénoleucodystrophie

Albinismes

**Ichtyose-hyperkératose**

Syndrome de Conradi-Hunermann

Syndrome de Sjögren-Larsson

Syndrome de Refsum (adulte)

Syndrome de Netherton

Syndrome de Dorfman-Chanarin

Déficit en stéroïde sulfatase

Maladie d'Austin

Maladie de Gaucher

Adrénoleucodystrophie

Tyrosinémie type II (kératoses douloureuses)

**Hyperlaxité**

Maladie d'Ehlers-Danlos

Maladie de Menkes

Syndrome de la corne occipitale

Cutis laxa

Hypoprolinémie

**États sclérodermiques**

Phénylcétonurie

**Odeur d'urines et odeur corporelle anormale**

Triméthylaminurie (odeur de poisson)

Leucinose (odeur de sirop d'érable)

Acidémie isovalérique (pieds en sueur, odeur de fromage)

Phénylcétonurie (odeur de moisi, de souris)



amont dans le sang ou les urines, ou des produits de son catabolisme (acidémie organique). Nombre de ces pathologies sont reconnues dès la naissance, voire durant la période prénatale, permettant un traitement adapté, le plus souvent par un régime d'exclusion protéique sélectif. Ce régime peut cependant parfois être à l'origine de carences nutritionnelles secondaires responsables de manifestations dermatologiques évocatrices (fig. 42.1).

### Phénylcétonurie

La phénylcétonurie (OMIM 261600) est la forme la plus fréquente des hyperphénylalaninémies. Sa transmission est autosomique récessive et son dépistage en France s'effectue à la naissance par le test de Guthrie. Elle touche environ 1 nouveau-né sur 10 000 en Europe. Le locus du gène responsable, *PAH*, est situé en 12q24.1. Cette affection est responsable de convulsions, d'un retard mental, parfois de troubles du comportement avec automutilation ou de psychose.

Les signes cutanés sont le témoin d'une phénylcétonurie classique de type I par déficit enzymatique plus ou moins complet en phénylalanine hydroxylase, cette dernière permettant la conversion oxydative de phénylalanine en tyrosine. Ils se caractérisent par des cheveux blonds et pâles, des yeux bleus (fig. 42.2) et une dépigmentation cutanée liée à l'excès de phénylalanine, compétiteur de la tyrosine dans le processus de la mélanogénèse. Une odeur de souris de la peau, de la sueur mais également des urines, par excès de phénylacétate, est classique. Un eczéma à type de dermatite atopique peut être présent dans 25 % des cas. Un syndrome sclérodermiforme cutané à type de morphées en gouttes ou en plaques et d'atrophodermie de Pasini-Pierini est rarement observé ; les lésions prédominent sur le tronc et les membres inférieurs, mais le visage, les membres supérieurs et les fesses peuvent être touchés<sup>7</sup>. Une kératose pileuse et une diminution du nombre de nævi pigmentaires ont également été rapportées<sup>7,8</sup>.

Le dépistage des porteurs hétérozygotes peut se faire devant des troubles cognitifs apparaissant lors d'une sur-



Fig. 42.2 Cheveux blonds et pâles au cours d'une phénylcétonurie



Coll. Pr F. Rongioletti, Gênes, Italie

Fig. 42.3 Kératodermie plantaire arciforme au cours d'une tyrosinémie de Richner-Hanhart

charge en phénylalanine et réversibles à l'arrêt de celle-ci ainsi qu'en présence d'une augmentation du rapport phénylalanine/tyrosine plasmatique à jeûn. Le diagnostic prénatal et pré-implantatoire est possible. Le traitement repose sur un régime strict d'exclusion de la phénylalanine, instauré dès la naissance, poursuivi à l'adolescence, voire à vie, et en particulier lors des grossesses. Il permet la réversibilité de la majeure partie des symptômes cutanés et mentaux.

### Syndrome de Richner-Hanhart

Le syndrome de Richner-Hanhart ou tyrosinose oculocutanée ou tyrosinémie type II (OMIM 276600) est lié à un déficit enzymatique en tyrosine amino-transférase du cytosol hépatique. Sa transmission est autosomique récessive et le gène responsable *TAT* est situé en 16q22.1-q22.3. Cette affection est rare, mais peut être reconnue et traitée précocement face à des signes cliniques évocateurs<sup>9,10</sup> :

- une kératodermie palmoplantaire douloureuse, bilatérale et asymétrique, généralement en « îlots » ou punctiforme, rarement linéaire ou arciforme. Elle touche avec prédilection les pulpes des doigts et les zones d'appui plantaire (fig. 42.3). Elle peut être précédée ou associée à des vésicules ou des bulles<sup>11</sup> et une hyperhidrose est fréquemment présente. Elle empêche le plus souvent la station debout et la marche dès les premiers mois ou

années de la vie. L'évolution de la kératodermie peut être spontanément favorable en quelques semaines à quelques mois et s'accompagner de récurrences cycliques, parfois saisonnières ;

- une atteinte oculaire précoce dans les premières semaines ou mois de la vie marquée par un larmoiement, une photophobie douloureuse et un œil rouge. L'examen peut révéler une kératoconjonctivite bilatérale, des opacifications cornéennes par néovascularisation et des ulcérations cornéennes dendritiques liées à des dépôts cornéens de cristaux de tyrosine ;
- un retard mental dans 1 cas sur 2 et des troubles neurologiques variés avec parfois des phénomènes d'automutilation <sup>12</sup>.

Des formes cliniques incomplètes ou de révélation tardive ont également été rapportées. Le diagnostic est établi par la chromatographie des acides aminés sanguins qui met en évidence une importante augmentation de la tyrosinémie alors que les taux de phénylalanine et de méthionine sont normaux. La tyrosinurie est élevée et la recherche des métabolites (acides phénoliques) urinaires de la tyrosine (tyrosilurie) par chromatographie des acides organiques est positive. S'y associe la présence d'acide parahydroxyphénylpyruvique, d'acide parahydroxyphénylacétique et d'acide parahydroxyphényllactique. Le traitement consiste en un régime hypoprotidique restrictif en tyrosine et en phénylalanine. Il est efficace lorsqu'il est institué précocement, notamment sur l'atteinte cutanée et les manifestations oculaires. Un traitement de la kératodermie par rétinoïdes et des greffes cutanées plantaires ont également été proposés en cas de résistance thérapeutique au régime ou d'atteinte cutanée prédominante.

### Alcaptonurie

L'alcaptonurie (OMIM 203500) est une affection rare : 1 à 9 naissances sur 1 000 000 ; elle est liée à un déficit de l'activité enzymatique de l'homogentisate 1,2-dioxygénase (HGD) hépatique et rénale impliquée dans la voie de dégradation de la tyrosine. Sa transmission est autosomique récessive et le gène impliqué *HGD*, situé en 3q21-q23, a récemment été cloné. Les patients sont homozygotes ou hétérozygotes composites pour des mutations du gène *HGD*. Plus de 70 mutations ponctuelles différentes, interférant avec la structure hexamérique de l'enzyme HGD, ont été décrites au monde.

L'accumulation tissulaire massive de l'acide homogentisique et de ses produits d'oxydation, dont l'acide benzoquinone acétique, est à l'origine d'une coloration brune de la sclère, des cartilages, notamment auriculaires, des tendons, de l'appareil cardiovasculaire et pulmonaire et de la peau <sup>13</sup>, notamment palmo-plantaire <sup>13</sup>. Les urines, lorsqu'elles sont exposées à l'air libre ou après l'addition d'un agent alcalinisant, prennent également une coloration brune évocatrice. Le terme d'ochronose désigne le dépôt de pigments de couleur ocre dans les tissus conjonctifs dont la peau, mais n'est pas spécifique de l'alcaptonurie. Au cours de cette dernière affection, la pigmentation lésionnelle tissulaire est secondaire au dépôt d'acide benzoqui-

none acétique qui se polymérise en un pigment apparenté à la mélanine et de forte affinité pour le tissu conjonctif. Ce pigment déclenche de nombreuses réactions et induit lui-même la production de radicaux libres, provoquant des dommages supplémentaires au tissu conjonctif. Le dépôt de ce polymère semble provoquer une réponse inflammatoire avec des dépôts de calcium au sein des articulations touchées.

Le diagnostic clinique n'est classiquement porté qu'à l'âge adulte <sup>14</sup>, habituellement au cours de la troisième décennie. Il est évoqué en présence de symptômes articulaires proche de la spondylarthrite ankylosante : lombalgie, cervicodorsalgie, cyphose et atteinte tendineuse. L'atteinte des grosses articulations périphériques survient généralement plusieurs années après, conduisant souvent à une arthropathie terminale nécessitant une arthroplastie. L'arthropathie ochronotique périphérique est généralement de nature dégénérative, mais une inflammation des cartilages est parfois observée. Une perte de la lordose lombaire physiologique et une cyphose thoracique peuvent être présentes. Des calcifications peuvent être palpables en particulier sur le cartilage de l'oreille. Des pigmentations tendineuses, ligamentaire ou cartilagineuse peuvent être observées lors d'une intervention chirurgicale orthopédique. La survenue de calculs rénaux et prostatiques et d'une atteinte cardiaque coronaire et valvulaire aortique ou mitrale (calcifications) est généralement plus tardive.

La pigmentation de la sclère et des cartilages auriculaires devient souvent visible à partir de l'âge de 30 ans. L'atteinte oculaire se localise avec prédilection entre la cornée et les canthus internes et externes (fig. 42.4). L'atteinte auriculaire est marquée par une coloration gris ardoisée ou bleutée qui débute au niveau de l'antéhelix et de la conque et progresse vers le tragus (fig. 42.5). Une coloration brunâtre des plis axillaires et inguinaux, des tablettes unguéales et la présence de papules bleutées, hyperkératosiques et de disposition linéaire sur les faces latérales des doigts et des mains sont parfois notés.

Le diagnostic biologique est établi par l'élévation majeure de l'acide homogentisique urinaire et plasmatique en spec-



Coll. Dr F. Garcier, Saint-Chamond

**Fig. 42.4** Pigmentation bleutée de la sclère au cours d'une alcaptonurie





Coll. Dr F. Garcier, Saint-Chamond

**Fig. 42.5** Pigmentation du cartilage auriculaire (conque et anthélix) au cours d'une alcaptonurie

troscopie de masse-chromatographie en phase gazeuse. Le diagnostic histologique à partir d'une biopsie cutanée en peau lésée atteste de dépôts brun ocre dermiques entre des fibres de collagène souvent altérées et dissociées. Le diagnostic différentiel de l'ochronose cutanée liée à l'alcaptonurie se pose avec les autres causes d'ochronose exogène :

- topiques, en particulier cosmétique par application de produit dépigmentant à base d'hydroquinone<sup>15</sup> ou de phénol, de résorcine ou d'acide picrique ;
- systémiques, liées à la prise de minocycline (parfois accompagné d'arthrites)<sup>16</sup>, d'antipaludéens de synthèse, de phénothiazine, de métaux lourds, de cordarone et de certains agents cytotoxiques<sup>16</sup>.

Le traitement comporte un régime de restriction en tyrosine et phénylalanine. La nitisinone (Orfadin), qui bloque en amont la dégradation de la tyrosine, est actuellement à l'essai<sup>17</sup>. La transplantation hépatique a entraîné une complète régression de l'arthropathie ochronotique dans une observation<sup>18</sup>.

### Homocystinurie classique

Les homocystinuries se caractérisent par une surcharge en homocystéine, acide aminé soufré, à propriété thrombo-

phile et athérogène. La plus fréquente (80 %) est l'homocystinurie classique (OMIM 236200), liée à un déficit enzymatique en cystathionine  $\beta$ -synthase, enzyme responsable de la conversion de la méthionine en cystéine (voie de la transsulfuration) dont le gène CBS est situé en 21q22.3. Les autres formes sont liées à une anomalie de la conversion de l'homocystéine en méthionine. L'homocystinurie classique est plus fréquente en Irlande (1/60 000 naissances) que dans le reste de l'Europe (1/200 000 naissances). Sa transmission est autosomique récessive. Elle est à l'origine d'une élévation systémique des taux de méthionine et d'homocystéine, accompagnée d'une diminution des taux de cystéine et de cystine.

Les signes cliniques associent des atteintes oculaires, en particulier une ectopie cristallinienne précoce, un syndrome marfanoïde (scoliose, *genus valgum*, pieds plats), des manifestations thrombo-emboliques précoces et un retard mental inconstant et de sévérité variable<sup>19</sup>. Les thromboses vasculaires artérielles ou veineuses peuvent survenir précocement, dans n'importe quel territoire, notamment cérébral. Elles sont souvent déclenchées par des prises médicamenteuses (contraceptif), le tabac, l'hypertension artérielle, une angiographie ou une anesthésie générale. Des phénotypes incomplets et des formes asymptomatiques sont désormais reconnus depuis la mise en place du dosage plasmatique de l'homocystéine totale pour dépister les hyperhomocystéinémies modérées en tant que facteur de risque vasculaire<sup>19</sup>.

Les signes cutanés sont marqués par des cheveux fins et blonds et des accès de rougeur vasomotrice, notamment des pommettes. Un livédo des membres a également été décrit<sup>20</sup>.

Le diagnostic est suspecté sur le test au nitroprussiate-cyanure qui révèle l'excès de composés sulfhydryles urinaires et confirmé par l'élévation du taux de la méthionine et de l'homocystéine libre plasmatique. Ce dernier dosage est à interpréter avec prudence en cas d'augmentation modérée<sup>21</sup>. Le déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase peut être révélé à partir de cultures cellulaires du patient, notamment en période prénatale sur des cellules amniotiques ou des villosités choriales. Les porteurs hétérozygotes sont dépistés par un test de charge en méthionine avec dosage de l'homocystéine libre plasmatique. Le traitement par la pyridoxine orale (25 à 500 mg/j) est efficace dans la moitié des cas. La bétaine (4 à 6 g/j) serait également utile chez les patients résistants à la pyridoxine, en permettant la reméthylation de l'homocystéine en méthionine.

### Déficits enzymatiques du cycle de l'urée

Peu de signes cutanés sont rapportés au sein des déficits enzymatiques du cycle de l'urée : tableau clinique évoquant une acrodermatite entéropathique au cours du déficit en ornithine carbamyl transférase<sup>22</sup> et anomalies pilaires avec alopécie, monilethrix et trichorrhexie noueuse au cours de l'argininosuccinurie de la citrullinémie<sup>23,24</sup>. Ces différents symptômes cutanés s'améliorent avec l'équilibre nutritionnel, lequel est cependant difficile à obtenir avec les régimes hypoprotidiques.



### Aminoaciduries organiques

Les acidémies propionique et méthylmalonique sont les plus fréquentes et liées à un bloc enzymatique sur la voie de dégradation commune à 4 acides aminés essentiels, la valine, l'isoleucine, la méthionine et la thréonine. L'acidémie propionique et l'acidémie méthylmalonique sont liées à un déficit respectif en propionyl CoA carboxylase et en méthylmalonyl CoA mutase ou de son cofacteur la 5'-désoxyadénosylcobalamine (forme sensible à la vitamine B<sub>12</sub>). Elles sont responsables de tableaux de détresse néonatale rapidement létaux en l'absence de traitement d'épuration aigüe et de régime strict. Les signes cutanés sont fréquents<sup>25-27</sup> mais peu spécifiques, d'ordre carentiel, parfois à type de pseudo-acrodermatite entéropathique<sup>25</sup>.

### Hypoprolinémie

Cette affection exceptionnelle (OMIM 138250), décrite chez 2 patients consanguins, est secondaire à un trouble du métabolisme de l'ornithine par déficit en delta-1-pyrroline 5-carboxylate synthétase<sup>1,28</sup>. Le tableau clinique associe, dès l'enfance, un retard staturo-pondéral et mental, un syndrome neurologique central et périphérique sévère, une cataracte sous-capsulaire, une hyperlaxité articulaire et une hyperélasticité cutanée. Le diagnostic est établi sur la baisse des taux d'ornithine, de citrulline, d'arginine et de proline, associée à une hyperammoniémie paradoxale et à une absence d'activité enzymatique de la delta-1-pyrroline 5-carboxylate synthétase sur culture de fibroblastes. Le traitement substitutif par les acides aminés manquants peut être proposé.

### Déficit en sérine

Un cas féminin de déficit en sérine a été décrit, associant une ichtyose congénitale, un retard de croissance et une polyneuropathie tardive « guérie » par un apport quotidien de sérine *per os* (400 mg/kg)<sup>1</sup>.



## Maladie des peptides

### Déficit en prolidase

Le déficit en prolidase (OMIM 170100), ou iminopeptidurie, est une affection pan-ethnique très rare (une cinquantaine d'observations), à transmission autosomique récessive, due à un déficit en exopeptidase prolidase entraînant une iminopeptidurie massive. L'imidopeptidase (ou peptidase D) déficiente est codée par le gène *PEPD* localisé en 19p13.2. Cette affection systémique comporte des phénotypes très variés<sup>29</sup>. Les ulcérations de jambe constituent la manifestation cutanée la plus typique et la plus fréquente. Ces ulcérations cutanées sont à début précoce avant la puberté, parfois durant la première enfance. Elles sont sévères, récidivantes et très douloureuses et se développent sur le tiers inférieur de jambe et le dos du pied (fig. 42.6). Elles ont un aspect granuleux sur une base nécrotique, torpide tandis que la peau avoisinante est épaissie, indurée. Elles sont fréquemment surinfectées par des germes bactériens banals (pyocyanique ou staphylocoque), des levures ou de l'herpès virus. Ces ulcérations cutanées ont une évolution

chronique et guérissent très lentement au prix de séquelles cicatricielles marquées parfois par des rétractions tendineuses. D'autres signes cutanés peuvent les précéder ou les accompagner : exanthème maculo-papuleux, dermite eczématiforme dès la première année, télangiectasies abondantes, photosensibilité, poliose. La peau abdominale est souvent fine, translucide accompagnée d'une visibilité anormale du réseau vasculaire.

Une dysmorphie est fréquente, surtout faciale : hypertélorisme, ensellure nasale, implantation basse des cheveux, pro- ou rétrognathisme, palais creux, proptosis. La petite taille, classiquement présente, n'est pas rapportée dans les cas récents. Une hypotonie, une scoliose et une hyperlaxité sont inconstantes. Les troubles immunitaires sont variés en nature et en gravité. Une splénomégalie est présente dans un tiers des cas. Les infections ORL et respiratoires sont fréquentes avec une hyperimmunoglobulinémie globale à IgE<sup>30</sup> et un syndrome lupique<sup>29</sup>. Des signes oculaires à type de myopie, de kératite, d'ulcérations cornéennes et de proptosis (exophtalmie) sont rapportés. Le retard mental est fréquent (deux tiers des cas) et de gravité très variable au sein d'une famille atteinte. Des formes tardives infracliniques de la maladie sont parfois découvertes lors d'enquêtes familiales<sup>31</sup>. Le diagnostic s'établit sur l'associa-



Coll. Dr S. Barbarot, Nantes

**Fig. 42.6** Ulcérations multiples du dos du pied au cours d'un déficit en prolidase

tion d'une iminopeptidurie massive (10-30 mmol/j) principalement à type de glycine-proline et d'un déficit enzymatique en imidopeptidase recherché sur les érythrocytes, les leucocytes ou les fibroblastes. L'évolution est létale chez quelques patients suite à des infections respiratoires. Le traitement des ulcères de jambe est très décevant<sup>32</sup>. De nombreux essais topiques ou systémiques sont proposés : corticoïdes locaux<sup>33</sup>, hormone de croissance d'effet transitoire, association topique de vitamine C, glycine et proline à parties égales à 5 % en crème parfois efficace<sup>34</sup>. Les traitements généraux sont variés : supplémentation en vitamine C, acides aminés essentiels, manganèse, proline, transfusion de globules rouges, apherèse érythrocytaire<sup>35</sup>. Un traitement substitutif par prolidase « liposomale » est à l'étude<sup>36</sup>.

### Triméthylaminurie

La triméthylaminurie ou « *fish-odor syndrome* » (OMIM 602079) est liée à un déficit d'oxydation de la triméthylamine, composé malodorant, en triméthylamine N-oxyde, composé inodore<sup>37</sup>. Elle semble être transmise génétiquement selon un mode autosomique récessif. Le gène humain *FMO3* est situé en 1q23-q25. Il code pour la flavine monooxygénase de type 3, *FMO3*, la plus abondante au niveau hépatique. La prévalence des porteurs hétérozygotes de cette affection est estimée à 1 % en Grande-Bretagne, mais reste difficile à appréhender car les professionnels médicaux sont peu sensibilisés à cette affection. Elle se caractérise par une forte odeur corporelle de poisson pourri, parfois plus marquée avec l'hypersudation et les périodes menstruelles et s'aggrave lors de l'ingestion de certains aliments riches en triméthylamine (œufs, poissons), notamment chez les porteurs hétérozygotes méconnus. Son retentissement psychologique est parfois considérable et peut être à l'origine d'un isolement scolaire et social, d'une dépression ou de tendance suicidaire. Cette odeur est provoquée par l'excrétion anormale de triméthylamine dans l'haleine, l'urine, la sueur, la salive et les sécrétions vaginales. La spectroscopie RMN proton permet de mesurer simultanément la triméthylamine N-oxyde et la triméthylamine dans l'urine et de déterminer le rapport triméthylamine N-oxyde/triméthylamine N-oxyde + triméthylamine<sup>38</sup>. Des formes acquises de l'adulte (après hépatite) ou transitoires de l'enfant ont également été rapportées. Le traitement repose sur un régime adapté pauvre en choline, excluant l'œuf, les poissons et les crustacés. Une toilette avec un savon à pH acide et de courtes cures de métronidazole et de lactulose, par réduction de l'activité de la microflore intestinale, constituent un traitement d'appoint mais d'efficacité inconstante. Les médicaments ayant une action sur le métabolisme hépatique doivent être évités.

### Déficit en 3-diméthylglycine déshydrogénase

Cette affection (OMIM 605849) est probablement à transmission autosomique récessive. Le gène responsable est situé en 5q12.2-12.3. Un cas de déficit en 3-diméthylglycine déshydrogénase a été décrit, associant une odeur corporelle de poisson à une fatigue musculaire et, biologique-

ment, une élévation de la créatine kinase et un blocage du métabolisme de la choline<sup>39</sup>. Le diagnostic est établi par la présence dans les urines et le plasma de diméthylglycine (en période symptomatique). Le déficit en diméthylglycine déshydrogénase n'est pas détectable dans le sang et les fibroblastes, mais peut être mis en évidence sur une biopsie hépatique. Le traitement est diététique par un régime pauvre en choline.



## Maladies du transport membranaire

### Déficit en $\alpha$ -1 antitrypsine

Cette affection (OMIM 107400) est transmise sur le mode autosomique codominant et est liée au gène *ATT* situé sur le chromosome 14q32.1. L' $\alpha$ -1 antitrypsine est la principale glycoprotéine qui intervient dans la régulation de l'équilibre protéase-antiprotéase au sein de nombreux tissus de l'organisme, en inhibant plusieurs protéases dont la trypsine, la chymotrypsine et l'élastase leucocytaire. Elle participe à l'inflammation aiguë, la coagulation et à la réaction immunitaire. Elle constitue la majeure partie du pic des  $\alpha$ -1-globulines à l'électrophorèse des protéines. Son déficit, fréquent en Europe (1/3 500), s'exprime de façon très inconstante, dans un petit nombre de variants phénotypiques déficitaires (Z, S) et déficitaires complets (Nul-Nul, Z-Nul ou ZZ) du système Pi (*protease inhibitor*). Ce déficit pondéral, ou parfois fonctionnel, est variable entre les sujets d'un même phénotype. Les atteintes hépatique et digestive sont l'apanage des formes homozygotes (presque constamment ZZ), allant de la cholestase néonatale à la cirrhose infantile ou macronodulaire de l'adulte avec un risque d'hépto- ou de cholangiocarcinome auquel s'associent parfois un ulcère duodénal et une pancréatite. L'atteinte pulmonaire, présente plus particulièrement chez les phénotypes ZZ et SS Nul, entraîne un emphysème panlobulaire précoce de sévérité variable et est aggravée par la consommation tabagique.

Les atteintes cutanées sont variées, mais restent exceptionnelles. Les panniculites sont les plus fréquentes avec une cinquantaine d'observations publiées<sup>40,41</sup>. Elles s'observent avec prédilection chez les sujets homozygotes ZZ, parfois MZ (M : allèle normal), MS ou SZ. Parfois post-traumatiques, elles réalisent des poussées souvent fébriles, récidivantes, de nodules et de placards sous-cutanés du tronc et des cuisses. Une fistulisation des lésions, marquée par l'écoulement d'un liquide huileux au niveau des membres, des fesses et du tronc, s'observe dans la moitié des cas. L'évolution se fait en 2 à 3 semaines vers des cicatrices déprimées cupuliformes. Des douleurs ostéo-articulaires, thoraciques ou abdominales accompagnent parfois les poussées cutanées, dans un contexte biologique inflammatoire. L'aspect histologique est celui d'une panniculite lobulaire neutrophilique et nécrosante (fig. 42.7). Une nécrose associée des septas interlobulaires est souvent associée. D'autres dermatoses, dont la pathogénie reste floue, peuvent être associées à un déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine : urticaire au froid, angio-œdème, psoriasis et peut être lupus



érythémateux, syndrome de Marshall infantile, pemphigus et vascularite. Le diagnostic est fondé sur l'identification biochimique du déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine par son dosage pondéral et sa nature phénotypique par isoélectrofocalisation sur sérum. Le traitement de la panniculite repose sur la dapson, la doxycycline et la colchicine. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, divers antibiotiques, l'hydroxychloroquine et l'iodure de potassium semblent peu efficaces. Les formes graves nécessitent parfois des échanges plasmatiques, voire une transplantation hépatique. Un traitement substitutif par  $\alpha$ -1-antitrypsine humaine purifiée est disponible en perfusion intraveineuse (Alfalastin), mais est réservé aux formes graves pulmonaires et hépatiques et exceptionnellement cutanées<sup>42</sup>.

### Maladie de Hartnup

Cette affection (OMIM 234500) très rare (1 naissance sur 24 000 environ), à transmission autosomique récessive, est liée à une mutation du gène *SLC6A19* situé en 5p15<sup>43</sup>. Elle est secondaire à une anomalie d'une protéine, le transporteur Hartnup (homologue humain du BOAT1 murin), qui transporte les acides aminés neutres ou à noyau aroma-

tique à travers les membranes des cellules de la muqueuse intestinale et du tubule rénal proximal<sup>44</sup>. Il existe une très grande hétérogénéité phénotypique probablement liée à des facteurs polygéniques et environnementaux<sup>2</sup>. La plupart des cas sont asymptomatiques dans les pays développés en raison de la richesse de l'alimentation en acides aminés qui supplée la carence de l'absorption. Les symptômes cliniques apparaissent tardivement, entre l'âge de 3 et 9 ans, et sont liés à un déficit en tryptophane, acide aminé essentiel nécessaire à la production d'acide nicotinique. De cette carence résulte un syndrome pellagroïde : lésions érythémateuses squameuses, voire bulleuses, des zones découvertes photo-exposées ou parfois de type hydroa vacciniforme<sup>43,45</sup>. Ces signes cutanés sont inconstants et varient en fonction des besoins en tryptophane. Le tryptophane non absorbé au niveau intestinal est dégradé en indole, acide pyruvique et ammoniacque par certaines bactéries intestinales. La formation des dérivés indoliques est à l'origine d'une diarrhée et d'une toxicité sur le système nerveux central. Cette toxicité est responsable de signes neurologiques intermittents comme une ataxie cérébelleuse, un nystagmus, une diplopie, des tremblements et des signes psychiatriques (troubles de l'humeur, psychose). L'aggravation des symptômes survient lors de besoins accrus en tryptophane comme au cours d'une fièvre, d'un stress, de la prise de sulfamides ou d'une exposition solaire. Le diagnostic s'établit sur la présence d'une aminoacidurie neutre, absente dans le déficit en niacine de la pellagre carentielle classique. Le traitement associe un régime riche en protéides et une supplémentation en nicotinamide *per os* (50 à 250 mg/j).

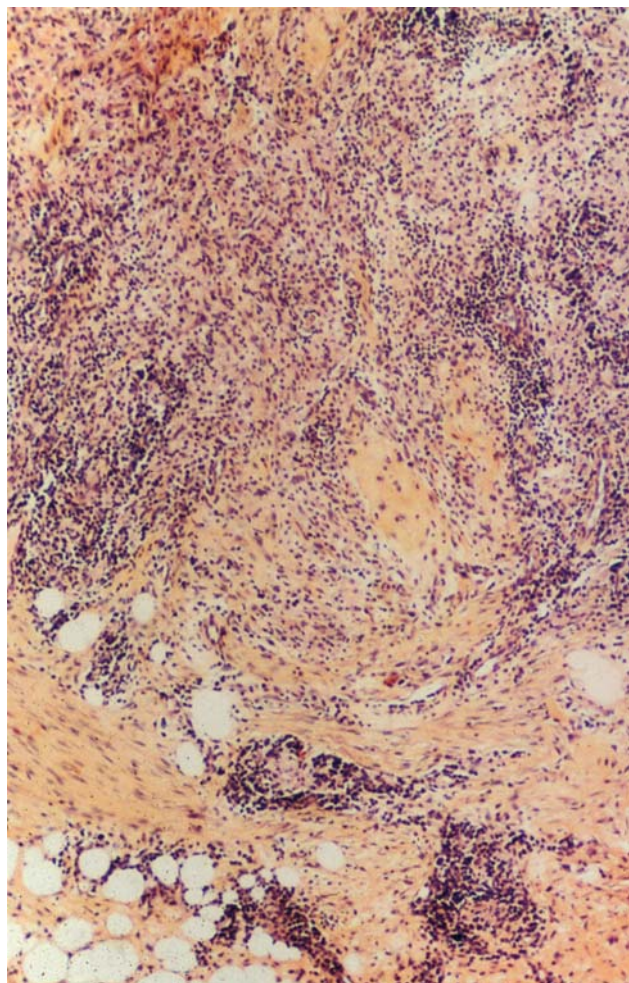


## Vitamines

### Biotine

Le déficit multiple en carboxylases mitochondriales (pyruvate carboxylase, acétyl-CoA-carboxylase, propionyl-CoA-carboxylase, méthylcrotonyl-CoA-carboxylase) est secondaire à une carence ou à une anomalie héréditaire du métabolisme intracellulaire de la biotine (vitamine H), cofacteur enzymatique de ces quatre carboxylases. Deux déficits héréditaires en biotine ont été identifiés, en biotinidase et en holocarboxylase synthétase, et sont responsables d'une acidurie organique majeure. Tout retard de la supplémentation en biotine entraîne une acidose métabolique aux conséquences graves et irréversibles sur le système nerveux central.

Le déficit en biotinidase (OMIM 253260) est transmis sur un mode autosomique récessif et le gène responsable *BTD* est situé en 3p25. L'affection débute au cours de la première année de la vie, généralement après l'âge de 1 à 3 mois<sup>46</sup>. Les principaux signes associent un coma avec acidose lactique et cétose et des signes neurologiques variés comportant une encéphalopathie, une hypotonie majeure, des convulsions et un syndrome de Leigh. Les signes cutanés se caractérisent par une dermite péri-orificielle érythémato-squameuse, croûteuse et érosive, extensive, et



Coll. Dr F. Loché, Toulouse

**Fig. 42.7** Panniculite neutrophilique au cours d'un déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine



des cheveux fins, mais sans anomalie au microscope à polarisation. Une surinfection cutanée fongique est fréquente, notamment une candidose. Non traitée, la maladie aboutit à un retard mental et à une surdité neurosensorielle résistante à la biotine (50 %). Le diagnostic est suspecté par la chromatographie des acides organiques urinaires qui met en évidence une accumulation caractéristique de lactate, de métabolites du propionate, d'acide méthylcrotonique ainsi que des dérivés conjugués à la carnitine. Le diagnostic est confirmé par le dosage de la biotinidase sérique. Le traitement repose sur l'administration à vie de biotine par voie orale (5 à 10 mg/j).

Le déficit en holocarboxylase synthétase (OMIM 253270) est transmis sur un mode autosomique récessif et le gène responsable *HLCS* est situé en 21q-22. L'affection se révèle le plus souvent dès la naissance ou au cours des premières semaines de la vie. Le tableau clinique est voisin du déficit en biotinidase et les signes cutanés peu spécifiques : dermite séborrhéique extensive au visage<sup>47</sup>, au scalp et aux plis de flexion, et alopecie progressive avec des cheveux fins parfois complète en quelques mois. Le diagnostic est suspecté sur la chromatographie des acides organiques qui met en évidence une hyperlactacidémie et l'apparition d'acides organiques caractéristiques ainsi que sur le profil des acyl-carnitines plasmatiques. Il est confirmé par le dosage enzymatique des carboxylases sur fibroblastes en culture, dépourvus ou supplémentés en biotine. Le traitement consiste en l'administration définitive de doses pharmacologiques de biotine par voie intramusculaire puis *per os*. Le dépistage néonatal est systématique dans de nombreux pays. Le diagnostic différentiel se pose avec un tableau de pseudo-acrodermatite entéropathique au cours de maladies variées comme les acrodermatites acidémiques et lors d'utilisation de régimes nutritionnels sélectifs<sup>48</sup>. Le traitement repose sur la biotine par voie orale au long cours. La femme enceinte atteinte peut également être traitée en raison du passage transplacentaire de la biotine<sup>49</sup>.

### Vitamine D

Le syndrome de résistance héréditaire généralisée à la 1-25 dihydroxy-vitamine D (OMIM 277440) est une affection à transmission autosomique récessive qui touche avec préférence des familles consanguines du pourtour méditerranéen. C'est une maladie des récepteurs cellulaires à la vitamine D dont le type de défaut n'est pas corrélé au phénotype clinique<sup>50,51</sup>. Une alopecie diffuse, souvent à type de pelade, est présente très précocement au cours des premiers mois de vie (50 %) et correspond à une forme de pronostic grave, souvent résistante au calciférol ou au calcium à hautes doses. Une oligodontie et un exanthème folliculaire cutané peuvent être associés. Un rachitisme majeur vitamino-résistant apparaît très rapidement (fig. 42.8). Le diagnostic est confirmé par le dosage des métabolites du calciférol plasmatique<sup>50</sup>. L'alopecie est presque toujours résistante au traitement par vitamine D systémique ou topique, contrairement au rachitisme qui peut se stabiliser ou guérir.



## Métaux

### Fer

L'hémochromatose primitive, familiale, est une maladie héréditaire fréquente en Europe du Nord, notamment dans les pays celtes. Sa transmission est autosomique récessive et de pénétrance variable. Elle est liée au gène *HFE* dont la mutation C282Y est la plus fréquente (85 %). Elle est à l'origine d'une surcharge en fer diffuse responsable d'une fibrose tissulaire hépatique<sup>52</sup>. Elle touche préférentiellement l'homme et la femme après la ménopause. Un dépistage de plus en plus précoce et large évite les complications traditionnelles de la maladie : hépatomégalie avec évolution vers la cirrhose et risque d'hépatocarcinome (30 %), diabète sucré, hypogonadisme, hypothyroïdie, polyarthrite ou chondrocalcinose, cardiomyopathie avec troubles du rythme.

Les signes cutanés sont évocateurs chez le jeune adulte, quoique souvent méconnus en raison de leur nature familiale<sup>53</sup>. La mélanodermie est diffuse, d'aspect souvent gris brun, parfois brune à type de simple hâle prolongé ou grise chez les hémochromatoses roux. Elle s'accroît avec le temps et lors des poussées de la maladie. Prédominant sur les parties découvertes (fig. 42.9), elle est d'origine mixte, secondaire à une mélanose épidermique et à des dépôts d'hemosidérine dermique pérисudorale et périvasculaires. Elle disparaît de façon quasi complète lors des traitements déplétifs. Le diagnostic de la mélanodermie peut être difficile lors d'hémochromatose secondaires (cirrhose mélanodermique) ou parfois post-transfusionnelle. D'autres signes cutanés phanériens en rapport avec un hypogonadisme et la surcharge en fer peuvent être notés : atrophie cutanée, perte d'élasticité (fig. 42.10), peau veloutée et dépilée, cheveux fins, rares et soyeux, mais ternes. Une ichtyose modérée est fréquente, parfois diffuse et son aggravation fait rechercher une néoplasie hépatique sous-jacente. Une koïlonychie et une leuconychie sont fréquentes. La présence d'angiomes stellaires ou d'un érythème palmaire témoigne d'une atteinte hépatique. L'association significative de la porphyrie cutanée tardive et de l'hémochromatose primitive reste débattue<sup>54</sup>.

Le diagnostic est évoqué devant une augmentation de la sidérémie, du coefficient de saturation de la transferrine (> 50 %) et de la ferritinémie (> 300 mg/l) et par la mesure de la surcharge tissulaire hépatique par IRM, rarement par biopsie hépatique. Il est confirmé par la recherche de mutation du gène *HFE*. Le traitement est symptomatique et comprend la déplétion sanguine par saignées régulières, la chélation par desferrioxamine et parfois la greffe hépatique.

### Cuivre

La **maladie de Menkès** (OMIM 309400) est une affection rare (1 naissance sur 25 000), autosomique récessive liée à une mutation du gène *ATP7A* situé en Xq13.3 et codant pour une protéine du transport intracellulaire du cuivre. Ce défaut de transport du cuivre débute *in utero*, au niveau placentaire, et entraîne un déficit cuprique général, surtout



Coll. Pr J. Chevant-Breton, Rennes

**Fig. 42.8** Alopécie et déformation osseuse des membres au cours d'un rachitisme lié au syndrome de résistance héréditaire généralisée à la 1-25 dihydroxy-vitamine D

cérébral. Le syndrome des cornes occipitales, de meilleur pronostic, constitue la variante allélique de la maladie de Menkès<sup>55</sup>. Les principaux signes néonataux associent : un tableau neurologique « encéphalopathique » composé d'une hypotonie, de troubles cérébelleux, de convulsions, d'un retard mental et staturo-pondéral ; une hyperlaxité tissulaire conjonctive cutanée, viscérale, articulaire et vasculaire ; une hypopigmentation cutanéophanérienne avec une piliortose capillaire évocatrice, irrégulière et souvent incomplète au microscope en polarisation (fig. 42.11) ; une dysmorphie faciale (fig. 42.12) ; une dysplasie osseuse mé-

taphysaire<sup>56</sup>. Le diagnostic est confirmé par la chute du taux de cuivre et de céruléoplasmine sérique, complété par la recherche de la surcharge cuprique placentaire ou sur culture de fibroblaste. L'évolution est péjorative, souvent fatale à court terme en l'absence de traitement adéquat. Le traitement à base d'histidine-cuivre par voie parentérale permet de retarder l'apparition des signes neurologiques et de prolonger la survie<sup>57</sup>.

La **maladie de Wilson** (OMIM 277900) est une affection autosomique récessive liée à la mutation du gène *ATP7B* situé en 13q14.3-q21.1, qui code pour une ATPase. Son



**Fig. 42.9** Pigmentation gris brun du visage, du cou (prédominance sur les zones photo-exposées) au cours d'une hémochromatose

déficit entraîne un défaut de transport du cuivre au foie, à la cornée et au cerveau, et est responsable d'une accumulation de cuivre dans ces différents organes<sup>58</sup>. Les principaux signes cliniques associent : une hépatite cirrhogène au cours de la première ou de la deuxième décennie ; un tableau neuropsychiatrique avec dystonie, tremblement, troubles de la personnalité et altérations cognitives ; un anneau péricornéen de Kayser-Fleischer avec une cataracte typique en « fleur de tournesol » ; des lunules bleutées et une fréquente pigmentation gris-bleu prétilbiale. Le diagnostic est difficile et évoqué sur la chute de la cuprurie et de la céruléoplasmine sérique avec une élévation de la concentration du cuivre tissulaire hépatique. Le traitement repose sur la D-pénicillamine au long cours, parfois responsable de dermatoses variées comme le pemphigus, des tableaux de « pseudo-pseudoxanthome élastique »<sup>59</sup>, de cutis laxa, d'élastome perforant serpiginieux (fig. 42.13) et d'anétodermie. La transplantation hépatique est proposée dans les formes graves et irréversibles.

### Zinc

L'acrodermatite entéropathique est une affection génétique (OMIM 201100) autosomique récessive liée à une



**Fig. 42.10** Atrophie cutanée et perte d'élasticité au cours d'une hémochromatose



**Fig. 42.11** Pili torti au microscope en lumière polarisée

mutation du gène *SLC39A4*, dont le locus est situé en 8q24.3, et qui code pour une protéine de transport intestinal du zinc, hZip4<sup>60</sup>. Sa distribution est mondiale avec une incidence estimée à 1 enfant sur 500 000, sans prédilection de race ou de sexe. Cliniquement, cette affection associe une dermatose inflammatoire avec alopecie, une diarrhée et de fréquents troubles neurologiques<sup>61</sup>. La dermatose est érythémato-squameuse, parfois psoriasiforme, mais rapidement croûteuse, érosive et parfois bulleuse. Elle affecte avec prédilection les zones péri-orificielles buccales (fig. 42.14), génitales (fig. 42.15), oculaires, les petits plis de flexions des extrémités et les zones péri-unguéales (fig. 42.16). Les muqueuses sont douloureuses, inflammatoires, parfois érosives. Les surinfections sont fréquentes à pyogènes ou à *Candida albicans*, égarant le diagnostic vers une acné, un impétigo ou une candidose. Une alopecie diffuse s'installe rapidement (fig. 42.17). Les signes extracutanés sont marqués par une diarrhée prolongée aggravant la perte en zinc, des troubles de l'humeur et une anorexie. À l'âge adulte, le terrain propice au développement de l'acrodermatite entéropathique est la grossesse, l'allaitement ou la prise d'œstrogènes. Chez le nourrisson, les lésions n'ap-





**Fig. 42.12** Dysmorphie faciale au cours d'une maladie de Menkès

paraissent qu'après le sevrage de l'allaitement maternel. Le diagnostic repose sur l'abaissement du taux plasmatique de zinc. Le traitement par le sulfate de zinc (3 mg/kg/j d'élément zinc ; 50 mg d'élément zinc pour 220 mg de sulfate de zinc) permet une amélioration rapide de l'ensemble des symptômes et des signes cliniques en quelques jours à quelques semaines, avant la normalisation du taux de zinc plasmatique. Les doses doivent être augmentées durant les phases accélérées de la croissance, la grossesse et la lactation. Le pronostic à long terme est favorable, mais le traitement substitutif par sulfate ou surtout gluconate ou pidolate de zinc ne doit jamais être interrompu.



## Maladies du métabolisme des purines et des pyrimidines

### Syndrome de Lesch-Nyhan

Cette affection (OMIM 300322) de transmission récessive liée à l'X, est liée à un déficit en hypoxanthine phosphoribosyl pyrophosphate transférase (HPRT). Le gène *HPRT*, situé en Xq 26-q27.2, est cloné et plus de 200 mutations sont identifiées<sup>62</sup>. Trois phénotypes sont décrits selon le degré du déficit enzymatique : 1° hyperuricémie avec goutte, néphrolithiase et parfois tophi cutanés profonds (activité enzymatique > 8 %) ; 2° syndrome neurologique pyramidal et extrapyramidal (activité enzymatique comprise entre 1,5 et 8 %) ; 3° syndrome de Lesch-Nyhan (activité enzymatique < 1,5 %). Cette dernière forme clinique est exceptionnelle (1 naissance sur 380 000). Les symptômes cliniques associent des signes neurologiques variés



**Fig. 42.13** Élastome perforant serpigneux et cutis laxa du cou secondaire à un traitement par D-pénicillamine au cours de la maladie de Wilson

débutant au cours des premiers mois de vie : hypotonie, retard moteur, symptômes pyramidaux et extrapyramidaux, convulsions, parfois dystonie, ataxie, choréo-athétose et dysarthrie. Une symptomatologie de goutte, inconstante et tardive, peut être associée. Des troubles incontrôlés du comportement peuvent s'installer, marqués par des agressions verbales et physiques imprévisibles, contre soi ou l'entourage. Des phénomènes d'automutilation débutent dès l'enfance, notamment à type de morsures très mutilantes des doigts et des lèvres, aboutissant à des amputations digitales et à une édentation<sup>63</sup>. Ces troubles du comportement d'allure compulsive doivent être distingués d'autres situations cliniques d'automutilation comme l'insensibilité congénitale à la douleur avec anidrose (CIPA pour *Congenital insensitivity to pain with anhidrosis*), les syndromes de Cornelia de Lange et de Prader-Willy, l'autisme, les troubles obsessionnels compulsifs, la dermatose factice et la pathomimie. Le diagnostic est fondé sur l'association d'une hyperuricémie et le dosage de l'activité enzymatique de l'HPRT puis, après enquête familiale, sur la recherche d'une mutation du gène *HPRT*. Le diagnostic prénatal est possible à partir du prélèvement des villosités chorales ou des cellules amniotiques. Le traitement associe l'allopurinol, efficace sur l'hyperuricémie et la néphrolithiase associé au traitement symptomatique neurologique et à la protection contre l'automutilation, notamment bucco-dentaire. La thérapie génique est encore à l'étude.

### Déficit en adénosine désaminase (ADA)

Cette affection (OMIM 102700) exceptionnelle (1/200 000 à 1/10<sup>6</sup>), à transmission autosomique récessive, est liée à la mutation du gène *ADA* situé en 20q13.11 codant pour l'adénosine désaminase (ADA). Cette enzyme est essentielle au métabolisme des purines au niveau des ribo- et désoxyribonucléosides, très abondants dans les cellules lymphoïdes<sup>62</sup>. Son déficit entraîne une lymphopénie globale et profonde, responsable d'infections graves et multiples à germes pathogènes et opportunistes dès la première enfance. Des formes



Coll. Dr B. Michel, Nîmes

**Fig. 42.14** Dermatose érythémateuse et érosive du visage à prédominance périorificielle et du cou au cours d'une acrodermatite entéropathique

incomplètes ou tardives, compliquées d'affections dysimmunitaires sont signalées. Le diagnostic repose sur l'élévation du taux plasmatique de l'adénosine et de la déoxyadénosine ainsi que de ses métabolites érythrocytaires. Ce diagnostic est possible à la naissance et en prénatal. La greffe de moelle est proposée dans les formes sévères précoces. Un traitement substitutif par PEG-ADA, injectable par voie intra-musculaire, permet une restauration de l'immunité<sup>62</sup>.



Coll. Dr B. Michel, Nîmes

**Fig. 42.15** Dermatose érythémateuse et érosive du siège au cours d'une acrodermatite entéropathique



Coll. Dr B. Michel, Nîmes

**Fig. 42.16** Érythème et érosions périunguéales au cours d'une acrodermatite entéropathique

#### Déficit en purine nucléoside phosphorylase

Cette affection exceptionnelle (OMIM 164050), à transmission autosomique récessive, est liée à la mutation du gène *PNP* situé en 14q13.1. Elle associe une lymphopénie T sélective, une hypo-uricémie, des infections récurrentes fréquentes et variées d'origine bactérienne, mycosique et virale, des troubles neurologiques divers et des manifestations auto-immunes systémiques<sup>62</sup>. Le diagnostic s'établit sur l'hypo-uricémie et le déficit en purine nucléoside phosphorylase érythrocytaire.





Coll. Dr C. Labrière, Bordeaux

**Fig. 42.17** Alopecie diffuse au cours d'une acrodermatite entéropathique



## Métabolisme du complément

### Angio-œdème héréditaire

L'œdème angioneurotique héréditaire (OMIM 106100) résulte d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, inhibiteur de protéases appartenant à la famille des serpinines. Sa prévalence est estimée à 1/50 000<sup>64</sup>. Il est à l'origine de crises d'angio-œdème cutané, digestif et des voies aériennes supérieures avec un risque vital. Sa transmission est autosomique dominante et le gène localisé en 11q11-13.1. La mutation survient *de novo* dans 10 à 25 % des cas. Plus de 100 mutations de ce gène ont été décrites, sans nette corrélation phénotype-génotype. La maladie est exceptionnellement asymptomatique et de nature et de gravité très variable à l'intérieur d'une famille.

Le début des crises d'angio-œdème se fait souvent à l'adolescence. Les circonstances de la crise sont variées, allant du stress physique (traumatisme, exercice sportif, chirurgie notamment ORL et dentaire) au stress psychologique, mais survenant aussi au cours d'épisodes infectieux ou rythmées par les menstruations, la prise de pilule contraceptive et la grossesse. Les crises peuvent également être déclenchées ou aggravées par des médicaments comme les inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine, eux même potentiellement responsables d'angio-œdème. Le rythme des crises est très irrégulier et souvent imprévisible, variant de 1 à 2 fois par semaine, mois ou année. Elles sont parfois précédées d'un malaise, d'une asthénie de 24 à 48 heures, d'une éruption érythémateuse figurée, serpiginieuse, évocatrice. Elles sont suivies d'une période réfractaire de 2 à 4 jours pouvant être mis à profit pour un geste chirurgical, dentaire par exemple. L'œdème angioneurotique héréditaire cutané touche surtout le visage, les extrémités

supérieures (dos des mains) et inférieures et les organes génitaux externes (fig. 42.18). L'œdème est blanc, profond, non prurigineux et indolore. Il se développe en 12 à 36 heures et cède en 2 à 5 jours. La crise abdominale est inconstante et parfois isolée, voire révélatrice. Elle est très douloureuse accompagnée de vomissements, d'une diarrhée acqueuse et pouvant se compliquer d'une déshydratation. L'œdème intestinal et pelvien en crise peut être visualisé à l'échographie abdomino-pelvienne, permettant d'éliminer d'autres urgences abdominales. L'œdème laryngé, le plus grave, a été autrefois souvent responsable de décès en l'absence de trachéotomie en urgence. Son début est très brutal et asphyxiant, et peut être suivi d'un œdème pulmonaire. Diverses formes cliniques d'angioœdème héréditaires sont notées. Chez l'enfant, le diagnostic est souvent méconnu en l'absence de cas familiaux. Les douleurs abdominales présentes parfois dès l'âge d'un an sont souvent « banalisées ». Des crises laryngées peuvent survenir. L'influence de la grossesse sur l'œdème angioneurotique héréditaire n'est pas univoque : aggravation inconstante, risque de prématurité, crises du *post-partum*.

Le diagnostic doit être recherché si possible en crise afin de déceler les anomalies biologiques en l'absence de traitement. La variété de type I (85 %) correspond à un déficit quantitatif pondéral en inhibiteur de la C1 estérase. Le complément hémolytique total (CH50) est abaissé ainsi que la fraction C4 (de sensibilité et valeur prédictive négative à 100 %) et l'inhibiteur de la C1 estérase (taux réduit entre 20 et 50 % de la norme). En dehors des crises, ces taux peuvent se normaliser. Les formes pédiatriques de l'enfant et du nourrisson sont de diagnostic difficile et un taux normal du CH50, de la fraction C4 et de l'inhibiteur de la C1 estérase n'élimine pas le diagnostic. La variété de type II (15 %) est un déficit fonctionnel de l'inhibiteur de la C1 estérase dont la recherche doit être systématique en l'absence de déficit pondéral. Le type III (OMIM 300268), exceptionnel et de description récente, est presque exclusivement féminin, génétiquement lié à l'X sur un mode dominant, et ne comporte pas d'anomalie du complément et de l'inhibiteur de la C1 estérase<sup>65</sup>.



Coll. Pr F. Cambazard, Saint-Étienne

**Fig. 42.18** Angio-œdème du dos d'une main au cours de l'angio-œdème héréditaire de type I



Le traitement prophylactique de l'angioedème héréditaire repose sur le danatrol (Danazol) à la dose de 50 à 200 mg/j ou le stanozolol à la dose de 2 mg/j, mais ce dernier n'est pas distribué en France. Le danatrol permet une synthèse accrue hépatocytaire de l'inhibiteur de la C1 estérase. Sous surveillance régulière, notamment hépatique, il est bien supporté chez l'homme. En revanche, il a une tolérance médiocre chez la femme et est contre-indiqué durant la grossesse en raison du risque de virilisation fœtale. L'acide tranexamique (Exacyl) et l'acide epsilon-aminocaproïque (Hémocaprol) par voie orale sont également proposés. En cas de césarienne, on évitera l'intubation au profit d'une analgésie régionale et la perfusion de concentré d'inhibiteur de C1 estérase est recommandée avant l'accouchement. Les œstrogènes, notamment contraceptifs, seront contre-indiqués ultérieurement.

Le traitement de la crise d'angio-œdème est symptomatique : repos, réhydratation, antalgiques au cours des crises abdominales et intubation au cours des crises laryngées. Le concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (Esterasine relayée par Berinert en 2005) est rapidement efficace en perfusion, permettant une sédation en moins d'une heure<sup>64</sup>. Il peut être utilisé préventivement lors de traumatismes, de chirurgie notamment de la sphère ORL. Sa distribution actuelle se fait en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Il a remplacé le plasma frais congelé, efficace, mais présentant un risque de transmission d'agents pathogènes notamment viraux.

#### **Autres fractions du complément**

Les déficits héréditaires en fractions du complément sont en général très rares, à l'exception du déficit en C2 (1/10 000 à 1/30 000). Ils sont recherchés soit en cas d'antécédent familial, soit à l'occasion d'une maladie auto-immune, d'infections récidivantes surtout à *Neisseria*, de glomérulonéphrites ou de syndrome hémoglobinurie paroxystique ou de syndrome hémolytique et urémique<sup>66</sup>. Le déficit en C2 est associé dans près de 50 % des cas à un lupus érythémateux, mais également à l'athérosclérose et à des infections récidivantes<sup>67</sup>. Le déficit complet en C4 est exceptionnel (25 cas sévères) et s'associe à un lupus érythémateux dans 75 % des cas. Il en est de même des déficits complets en C1q, C1r et C1s, avec un début des symptômes fréquemment pédiatrique. Les déficits en protéines de la voie finale C5 à C9 sont rares marqués par une grande fréquence des infections à *Neisseria*, notamment méningococciques.



### **Désordres mitochondriaux**

#### **Cytopathies mitochondriales**

Elles regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale. La chaîne respiratoire a pour rôle essentiel la synthèse d'ATP nécessaire à toutes les cellules de l'organisme. Les modes de transmission héréditaire sont variés, mendélien, maternel ou sporadique. Leur expression clinique a longtemps été limitée aux atteintes neuromusculaires. En fait, les symptômes cliniques sont ubiquitaires et

parfois tardifs, survenant à l'âge adulte et touchant un ou plusieurs organes. Les signes cutanés sont variés : anomalies des cheveux avec parfois trichothiodystrophie, alopecie, éruption cutanée avec photosensibilité, troubles de la pigmentation en mottes des zones exposées au soleil, acrocyanose et hypertrichose<sup>68</sup>. Le diagnostic de l'affection est évoqué face à un tableau clinique neuromusculaire, une élévation post-prandiale des lactates associée à une élévation du rapport lactate-pyruvate et la présence de corps cétoniques. L'épreuve de jeûne, de charge en glucose et d'effort, l'imagerie par résonance magnétique et la biopsie musculaire complètent le diagnostic. Le bilan d'extension précise les organes atteints (œil, cœur, foie, rein, glandes endocrines, cerveau...). Une étude « fonctionnelle » mitochondriale génétique est nécessaire. Les traitements restent symptomatiques et très décevants.

#### **Syndrome de Sjögren-Larsson**

Le syndrome de Sjögren-Larsson (OMIM 270200) est une affection très rare en Europe (1 naissance sur 100 000), à transmission autosomique récessive, liée à des mutations du gène *ALDH3A2* situé en 17q11.2. Il est secondaire à un déficit enzymatique de la déshydrogénase microsomiale des aldéhydes gras FALDH (*fatty aldehyde deshydrogenase*) responsable d'un déficit de l'oxydo-réduction cytoplasmique des alcools gras en acides gras<sup>69</sup>. L'ichtyose est le signe clinique le plus précoce, souvent présent dès la naissance, parfois transitoirement érythrodermique mais sans véritable membrane collodionnée. Elle se développe complètement au cours de la première année. Elle est généralisée et prédomine sur les faces latérales de l'abdomen, du cou et des plis de flexion en respectant le visage (fig. 42.19). Le prurit associé est très évocateur car il est habituellement absent au cours des autres ichtyoses. Il s'associe une kératodermie palmoplantaire de couleur jaune à brun foncé. Les phanères (ongles, cheveux) sont normaux ainsi que la sudation. L'atteinte neurologique apparaît entre 4 et 30 mois, marquée par une paraplégie spastique, un retard mental et des convulsions (30-50 %). Les anomalies oculaires sont présentes dans un tiers des cas : photophobie, blépharite, conjonctivite, rétinopathie cristallinienne. Le diagnostic est évoqué sur l'élévation du taux des alcools gras plasmatiques (hexadécanol et octadécanol), des plasmalogènes érythrocytaires et confirmé par le dosage enzymatique de la FALDH sur des fibroblastes en culture. Le diagnostic prénatal est possible sur cultures cellulaires de villosités chorales ou à partir d'une biopsie de peau fœtale. Le traitement est symptomatique : émollients, kératolytiques, calcipotriol, parfois rétinoïdes en cures courtes et régime pauvre en graisses avec supplémentation en acides gras à chaîne moyenne. Un inhibiteur de la 5 lipo-oxygénase (Zileuton) peut être actif sur le prurit. La thérapie génique est en développement.



### **Hémoglobinopathies et anémies hémolytiques**

#### **Drépanocytose**

La drépanocytose ou anémie falciforme (OMIM 141900)



Coll. Dr C. Labèque, Bordeaux

**Fig. 42.19** Ichtyose diffuse de la face antérieure du tronc prédominant sur les flancs au cours d'un syndrome de Sjögren-Larsson

est une affection à transmission autosomique récessive due à une mutation du gène de la  $\beta$ -globine situé en 11p11-5. Très fréquente chez les sujets à peau dite noire d'Afrique, d'Amérique et des Antilles, cette maladie est secondaire à la formation d'une hémoglobine S anormale responsable d'une déformation en forme de faux des hématies (« drépanocytes »), à l'origine de microthrombi vasculaires. Les infarctus, très douloureux, entraînent dans l'ensemble de l'organisme des crises douloureuses paroxystiques ou « crises drépanocytaires », déclenchées ou aggravées par les infections, le stress ou l'hypoxie d'altitude. La drépanocytose est surtout symptomatique chez les patients homozygotes. Les ulcères de jambe sont une complication fréquente (20-30 %) et grave. Ils apparaissent souvent précocément au cours de l'enfance. Leur localisation est surtout péri-malléolaire et leur taille variable. Ils sont très douloureux, atones, récidivants, rebelles aux différents traitements, compliqués de surinfection cutanée et parfois d'arthrites septiques. Leur pathogénie reste discutée : phénomènes microthrombotiques occlusifs, rôle aggravant du traitement de fond de la drépanocytose par l'hydroxyurée. L'association à une alpha-thalassémie protégerait des risques d'ulcère, alors qu'à l'inverse, une bêta-thalassémie à faible taux d'hémoglobine F serait un facteur prédisposant. Le trai-

tement est difficile : de nombreux essais de topiques cicatrisants avec greffes cutanées, les transfusions sanguines, l'utilisation de facteurs de croissance, l'érythropoïétine recombinante et le magnésium *per os* par une action d'antifalciformation entraînent souvent une guérison très lente. La chirurgie de débridement est parfois nécessaire. Plus d'une quinzaine d'observations de lupus érythémateux systémique infantile ont été décrits au cours de la drépanocytose avec ou sans traitement<sup>70</sup> par hydroxyurée. Des tableaux de pseudoxanthome élastique cutané et vasculaire ne sont pas exceptionnels<sup>71</sup>.

### Thalassémies

Les thalassémies sont des anomalies héréditaires de la synthèse des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la globine, entraînant une microcytose, une anémie hypochrome hémolytique et une splénomégalie. Des ulcérations de jambe (fig. 42.20), des calculs vésiculaires, une insuffisance cardiaque à haut débit peuvent apparaître. Les transfusions répétées entraînent également souvent une hémochromatose secondaire, néfaste et létale avant l'âge de 30 ans<sup>72</sup>. Des anomalies du tissu élastique à de type pseudoxanthome élastique<sup>71</sup> ont été décrites de façon non spécifique au cours de la  $\beta$ -thalassémie mais également au cours d'autres hémoglobinopathies. Cet aspect cutané de pseudoxanthome élastique dans les plis et sur les faces latérales du cou est typique cliniquement et histologiquement. Des complications cardiaques et vasculaires ont également été signalées, notamment des anévrysmes cérébraux. Le gène *ABCC6*, impliqué dans la forme héréditaire classique de pseudoxanthome élastique, n'a pas été retrouvé muté au cours des hémoglobinopathies.

### Sphérocytose héréditaire

La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard (OMIM 182900) est une anémie hémolytique secondaire à des anomalies des protéines membranaires du globule rouge. Sa prévalence est comprise entre 1/1 000 à 1/4 500 naissances. Sa transmission est habituellement



Coll. D. Bessis

**Fig. 42.20** Ulcération de jambe au cours d'une thalassémie



de type autosomique dominante (65-75 %) plus rarement autosomique récessive. Elle est liée au déficit des protéines de la membrane globulaire et du cytosquelette comme les alpha- ou bêta-spectrines, et l'ankyrine. Elle est souvent diagnostiquée dès l'enfance, mais parfois chez l'adulte âgé, en présence d'une anémie, d'une splénomégalie, d'un ictère souvent compliqué d'une lithiase biliaire. Des ulcères de jambe douloureux, rebelles, avec localisations atypiques et situés souvent à la face dorsale intermalléolaire du pied, sont rarement présents (2 %) <sup>73</sup>. Des poussées érysipélateuses récidivantes des membres inférieurs sont également rapportées <sup>74</sup>. Seule la splénectomie amène la guérison.

## Maladies plaquettaires

### Syndrome de Wiskott-Aldrich

Cette affection liée à l'X (OMIM 301000) est secondaire à des mutations du gène codant pour la protéine WASP (*Wiskott Aldrich syndrome protein*) qui fait partie des GTPases responsables de la polymérisation de l'actine <sup>75</sup>. Ce syndrome, assez hétérogène, se définit par la triade eczéma parfois sévère, purpura thrombopénique avec microplaquettes et déficit immunitaire sévère touchant les lymphocytes B et T, ce dernier servant à identifier les femmes transmettrices.

### Syndrome de Hermansky-Pudlak

Cette affection (OMIM 203300) est à transmission autosomique récessive <sup>76</sup>. Elle se caractérise par l'association d'un albinisme oculo-cutané, d'un syndrome hémorragique modéré et prolongé (plaquettes dépourvues de granules delta), d'une surcharge du tissu reticulo-endothélial par une substance céroïde et d'une tendance fréquente aux colites granulomateuses. Récemment, huit sous-types ont été identifiés. La variété la plus fréquente est la forme liée au gène *HPS1*, situé en 10q23.1-q23.3, très fréquent chez les Porcicains (1/1 800). Chez le malade homozygote, elle est responsable d'un albinisme oculo-cutané tyrosinase positif, sans parallélisme entre l'atteinte oculaire et la peau. Un acanthosis nigricans et une trichomégalie sont présents respectivement dans 30 et 70 % des cas.

### Maladie de Chediak-Higashi

Cette affection (OMIM 214500) à transmission autosomique récessive <sup>77</sup> est liée au gène *LYST-CHS1* situé sur le chromosome 1 (1q43). Il est à l'origine de phénotypes variés : albinisme partiel, parfois réduit à une mèche blanche, ou cheveux gris cendrés, argentés (fig. 42.21) ; anomalies plaquettaires cytoplasmiques ; déficit immunitaire notoire (chimiotaxie, bactéricidie) avec défaut de mobilisation du pool médullaire des leucocytes qui contiennent également des granules volumineux présents dans de nombreux tissus. L'évolution est souvent péjorative chez le jeune adulte vers une phase accélérée avec un syndrome lympho-prolifératif ou des infections notamment à virus Epstein-Barr.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec deux entités :

- le syndrome de Griscelli (OMIM 607624) à transmission autosomique récessive, lié à la mutation du gène

*RAB27A*, qui s'en différencie par l'absence de granules lysosomiaux géants intraleucocytaires ;

- le syndrome d'Elejalde (OMIM 256710), désordre mélanolysosomal neuro-ectodermique exceptionnel, responsable de troubles neurologiques graves, mais sans déficit immunitaire.

## Maladies peroxysomales

Les peroxysomes sont des organites intracellulaires caractérisés par diverses fonctions métaboliques : bêta-oxydation et alpha-oxydation de certains acides gras (à très longue chaîne ou ramifiés) et de dérivés lipidiques, catabolisme des précurseurs des acides biliaires et de certains acides aminés, biosynthèse des plasmalogènes, catabolisme du peroxyde d'hydrogène. Les peroxysomes étant ubiquitaires et très actifs au niveau du foie, des reins et du cerveau, le tableau clinique des maladies peroxysomales, bien que variable, retrouve une atteinte quasi constante de ces organes. Le groupe des maladies peroxysomales inclut près de 20 maladies différentes <sup>78,79</sup>, le plus souvent à transmission autosomique récessive, à l'exception de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X. Le syndrome de Zellweger en est le prototype le plus grave, il est lié à l'absence totale de peroxysomes. La confirmation du diagnostic de ces affections repose sur des analyses biochimiques (dosage des acides gras à très longue chaîne et des plasmalogènes), enzymatiques et moléculaires.

### Adrénoleucodystrophie

Cette affection (OMIM 300100) <sup>80</sup> liée à l'X se caractérise par un tableau neurologique grave, médullo-encéphalique, et une insuffisance surrénale périphérique responsable d'une mélanodermie. Une séborrhée, une desquamation



**Fig. 42.21** Cheveux gris argentés, cendrés au cours de la maladie de Chediak-Higashi



ichtyosiforme, une alopécie pseudo-androgénétique et un pseudo-acanthosis nigricans peuvent compléter le tableau. Le diagnostic est établi par l'analyse de la protéine ALD dans les fibroblastes ou les monocytes/lymphocytes et la recherche de mutations du gène *ABCD1* situé en Xq28.

### Maladie de Refsum de l'adulte

Cette affection (OMIM 266500) autosomique récessive est secondaire à un déficit en phytanoyl-CoA hydroxylase lié à des mutations des gènes *PHYH* situé en 10p13 et *PEX7* situé en 6q22-24. Ce déficit enzymatique entraîne une augmentation du taux d'acide phytanique sérique. La maladie de Refsum se caractérise par une tétrade clinique : rétinite pigmentaire, ataxie cérébelleuse, polynévrite sensitivo-motrice chronique et protéinorachie. Des manifestations cliniques inconstantes sont également décrites : atteinte des nerfs crâniens (surdité de perception, anosmie, nystagmus...), malformations squelettiques, cardiopathie et tubulopathie rénale<sup>81</sup>. L'ichtyose, inconstante, est souvent discrète et de type vulgaire. Un régime appauvri en acide phytanique peut permettre une amélioration des symptômes neurologiques, oculaires et cardiaques et de l'ichtyose ; il est parfois associé aux plasmaphérèses lors des poussées évolutives.

### Hyperoxalurie primitive de type 1

L'hyperoxalurie primitive de type 1 ou oxalose (OMIM 259900) est liée au déficit d'une enzyme peroxysomale hépatique, l'alanine-glyoxylate-aminotransférase (AGT) dont le gène *AGXT* est localisé en 2q37.3. L'hyperoxalurie de type 2 (OMIM 260000), extrêmement rare, est due à un déficit en glycérate déshydrogénase lié à la mutation du gène *GRHPR*<sup>82</sup>. Les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 5 ans (deux tiers des cas) et sont secondaires à des lithiases responsables d'infections ou d'obstruction des voies urinaires. L'insuffisance rénale terminale survient avant l'âge de 15 ans dans près de la moitié des cas. L'accumulation de cristaux d'oxalate dans les tissus est secondaire à l'insuffisance rénale et entraîne des troubles du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une artérite des membres, des fractures responsables d'ankyloses douloureuses et un état grabataire. Les signes cutanés évocateurs, quoique inconstants, peuvent être présents parfois dès l'enfance ou l'adolescence. Ils regroupent un livedo et des nécroses cutanées distales secondaires à l'atteinte vasculaire, pouvant mimer une calciphylaxie. Des calcinoses diffuses, surtout des pulpes digitales, constituent un point d'appel diagnostique confirmé par la découverte, dans le produit d'écoulement ou à la biopsie cutanée, de cristaux d'oxalate visibles en lumière polarisée<sup>83</sup>. Le diagnostic de cette affection très hétérogène nécessite des dosages urinaires de glycolate (hyperglycolaturie), de glycérate et d'oxalate ainsi que de l'oxalémie plasmatique. Le diagnostic anténatal est possible à partir d'une biopsie de trophoblaste ou d'une biopsie hépatique du fœtus. Le traitement associe des boissons abondantes, une alcalinisation des urines et la pyridoxine à forte dose, associée à l'orthophosphate qui inhibe la précipitation de l'oxalate de calcium. La transplan-

tation rénale seule ne corrige pas le trouble métabolique, expliquant la récurrence. La transplantation hépatique, souvent associée à une transplantation rénale, est la solution de choix, en particulier chez l'enfant. Dans tous les cas, la transplantation doit être réalisée avant ou rapidement après la mise en dialyse afin d'éviter les complications extra-rénales.

### Acatasémie

Cette affection rare (OMIM 115500), autosomique récessive, décrite en Suisse et au Japon, est liée à un déficit en catalase, enzyme responsable de la décomposition du peroxyde d'hydrogène. Elle est secondaire à la mutation du gène *CAT* situé en 11p13. Elle peut être associée à des ulcérations buccales, souvent gangréneuses, et une tendance au diabète<sup>84</sup>.



## Maladies du métabolisme lipidique

### Dyslipidémies

La **maladie de Tangier** ou **analphalipoprotéïnémie** (OMIM 205400) est une maladie exceptionnelle (environ 60 familles), à transmission autosomique récessive, liée à l'absence quasi complète de lipoprotéines de haute densité (HDL) plasmatiques et à l'accumulation d'esters de cholestérol multituissulaire. Ces anomalies lipidiques sont à l'origine d'une absence de relargage extracellulaire des phospholipides et du cholestérol, notamment par les fibroblastes<sup>85</sup>. Le gène responsable *ABCA1* est situé en 9q31.

Chez l'enfant, le signe clinique caractéristique est la présence d'amygdales volumineuses et orangées parfois présentes avant l'âge d'un an. Chez l'adulte peuvent se développer une neuropathie (un tiers des cas), une hépatosplénomégalie, une athérosclérose compliquée d'accidents vasculaires cérébraux ou cardiaques précoces, des opacités cornéennes et des troubles digestifs variés par dépôts de cholestérol sur la muqueuse du rectum. Une infiltration par les cellules spumeuses peut être observée dans tous les tissus, notamment la peau. Biologiquement, outre une anémie et une thrombopénie, il existe de façon évocatrice un taux bas de cholestérol associé à un taux normal de triglycérides. Aucun traitement n'est disponible en dehors d'un régime pauvre en graisses.

La **sitostérolémie** (OMIM 210250) est une affection à transmission autosomique récessive, liée à la mutation d'un des 2 gènes *ABCG5* et *ABCG8* situé en 2p21 et codant pour des transporteurs impliqués dans l'absorption intestinale du cholestérol. Elle entraîne une dérégulation de l'absorption du cholestérol et l'accumulation de stérols, notamment d'origine végétale. Elle est à l'origine d'une athérosclérose précoce infantile pouvant provoquer des accidents cardiovasculaires dès le très jeune âge et des xanthomes tubéreux, parfois une hémolyse<sup>86</sup>. Le diagnostic est fait sur l'augmentation sélective des stérols, notamment le cholestanol. Le traitement repose sur la cholestyramine et la néomycine, couplé à un régime dépourvu de stérols végétaux.

### Maladies de la synthèse du cholestérol endogène

Le cholestérol est impliqué dans plusieurs fonctions cellulaires essentielles en tant que composant membranaire des cellules, précurseur des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes. Il est également un acteur du développement embryonnaire notamment cérébral et post-natal. Sa synthèse résulte de nombreuses réactions enzymatiques ; elle est schématiquement scindée en deux étapes, proximale (« pré-squalène ») aboutissant aux molécules isoprénoides, et distale (« post-squalène ») des stérols.

**Acidurie mévalonique, déficit en mévalonate kinase et syndrome hyperIgD** L'acidurie mévalonique (OMIM 251170) est une affection autosomique récessive dont le gène *MVK* est situé en 12q24. Elle est liée à un déficit complet en mévalonate kinase, première enzyme de la biosynthèse du cholestérol (étape proximale), et est responsable d'une accumulation d'acide mévalonique. Cliniquement, elle se caractérise par un retard psychomoteur, une ataxie cérébelleuse, des traits dysmorphiques, un déficit visuel progressif et des épisodes récurrents de fièvre, accompagnés d'une hépatosplénomégalie, d'une lymphadénopathie, de symptômes abdominaux, d'arthralgies et d'une éruption cutanée.

Le déficit partiel tardif en mévalonate kinase est à l'origine du syndrome hyper-IgD, affection auto-inflammatoire avec hyperimmunoglobulinémie D (OMIM 260920)<sup>87</sup>. Ce syndrome atteint surtout des patients européens. Les mutations du gène *MVK* sont en général de type faux-sens et portent surtout sur les acides aminés 268 et 377. Elles sont distinctes de celles présentes au cours de l'acidurie mévalonique, ce qui laisse supposer que le syndrome hyper-IgD est une forme atténuée et incomplète de l'acidurie mévalonique. Les relations génotype-phénotype sont encore mal définies, de même que la physiopathologie de la maladie, même s'il semble que ce soit le déficit en isoprène, fruit du blocage enzymatique, qui soit responsable de l'activité pro-inflammatoire, en augmentant la sécrétion d'interleukine 1 bêta par les cellules déficitaires. L'activité anti-inflammatoire des isoprènes, qui semble donc probable, reste toutefois à préciser. Enfin, l'activité de l'enzyme est plus basse à 39 °C qu'à 37 °C, ce qui pourrait expliquer le déclenchement des poussées par une élévation non spécifique de la température (infection, vaccination, effort, etc).

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent au cours de la petite enfance avec des poussées fébriles périodiques lors d'épisodes infectieux ou de vaccinations, marquées par une hyperthermie importante (plus de 39 °C) et pouvant s'accompagner de divers signes viscéraux, en particulier articulaires (arthralgies, arthrites périphériques), abdominaux (douleurs, vomissements, diarrhée), mais aussi d'adénopathies cervicales et d'une hépatosplénomégalie. Les accès durent en principe 7 jours et récidivent toutes les 4 à 8 semaines. Les signes cutanés sont présents chez plus de 75 % des patients, souvent concomitants aux accès fébriles et sont peu spécifiques : exanthème maculopapuleux diffus, papules urticariennes, purpura, nodules inflammatoires, pustules, aphtes buccaux, érythème annulaire ou encore chondrite<sup>88</sup>. La biopsie cutanée ne met en

évidence qu'un infiltrat mononucléé et/ou à neutrophiles en proportions variables, en situation périvasculaire. Biologiquement, c'est surtout l'élévation importante du taux sérique des immunoglobulines D (IgD) (au-delà de 100 mg/l), mais aussi des IgA et la présence d'un syndrome inflammatoire constant et persistant entre les poussées cliniques qui caractérisent la maladie. Cependant, les IgD ne sont pas toujours élevées chez les enfants malgré la présence de mutations significatives de la mévalonate kinase. Le diagnostic repose sur le dosage des IgD dans le sang et sur l'étude de l'activité de la mévalonate kinase, ainsi que sur l'étude du gène *MVK*. Le pronostic d'ensemble est plutôt relativement favorable, sans lésion viscérale majeure, tandis que les poussées inflammatoires diminuent en général avec l'âge. Il n'existe notamment pas de risque d'amylose rénale. Le traitement n'est pas codifié et il utilise surtout la corticothérapie orale au long cours ainsi que, peut être, la ciclosporine et les gammaglobulines intraveineuses. La simvastatine au long cours réduirait la fréquence et l'intensité des accès. En revanche, le thalidomide ne semble pas avoir d'effet particulier.

**Le Syndrome de Conradi-Hunermann-Happle** ou chondrodysplasie ponctuée dominante X2 (OMIM 118650) est lié à un déficit en 3 $\beta$ -hydroxystéroïde-delta-8 et delta-7 isomérase (enzyme de l'étape distale des stérols). Le gène responsable *EBP* est situé en Xp11.22-23. Il est transmis sur le mode dominant lié à l'X<sup>89</sup>. Les lésions cutanées se caractérisent par une ichtyose « blaschkoïde » (fig. 42.22) ou parfois une érythodermie ichtyosiforme, souvent après un aspect de bébé collodion à la naissance et des lésions érythémato-squameuses associées à des kératoses folliculaires évoluant en quelques semaines vers une atrophodermie folliculaire alopeciant du scalp. Des lésions unilatérales exclusives ou prédominantes témoignent d'un probable mosaïcisme fonctionnel<sup>90</sup>. Les autres manifestations cliniques associent une dysmorphie faciale et une polydactylie, une chondrodysplasie ponctuée avec calcification enchondrales, des dépôts calciques cornéens et laryngotrachéaux, une cataracte et des anomalies vasculaires et neurologiques. Le pronostic est très variable, souvent léthal chez le garçon et nécessite



Coll. Dr O. Enjolras, Paris

**Fig. 42.22** Ichtyose diffuse et linéaire « blaschkoïde » du tronc au cours du syndrome de Conradi-Hunermann-Happle



Coll. Dr O. Enjolras, Paris

**Fig. 42.23** Hamartome épidermique inflammatoire périnéal à prédominance unilatérale au cours du syndrome CHILD

chez la fille un traitement de la scoliose et de la cataracte. Le **syndrome CHILD** (*Congenital hemidysplasia, ichthyosiform nevus, limb defect*) est secondaire à un déficit en 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (enzyme de l'étape distale des stérols) par mutation du gène *NSDHL* situé en Xq<sup>28</sup>. Il est transmis sur le mode dominant lié à l'X létal chez le fœtus mâle hémizygote. Il associe « une ichtyose » prenant l'aspect d'un hamartome épidermique inflammatoire, hémicorporel (**fig. 42.23**), souvent droit, une alopecie et une dysplasie enchondrale<sup>90</sup> allant de l'ectrodactylie à la phocomélie homolatérale. Le tableau clinique évoque une chondrodysplasie ponctuée dominante X2 unilatérale sans cataracte, mais avec dysmorphie grave.

#### Syndrome de Dorfman-Chanarin

Cette affection très rare (une cinquantaine d'observations), dénommée également ichtyose à lipides neutres (OMIM 275630), à transmission autosomique récessive est liée à la mutation du gène *ABHD5/CGI-58* situé en 3p21<sup>91,92</sup>. Elle est secondaire à une anomalie du catabolisme des triglycérides à longues chaînes intracellulaires. Elle associe une érythrodermie congénitale ichtyosiforme sèche, diffuse (**fig. 42.24**) ou parfois avec des espaces de peau saine, et des vacuoles lipidiques cytoplasmiques des polynucléaires



Coll. Pr J.-L. Verret, Angers

**Fig. 42.24** Ichtyose diffuse du tronc au cours du syndrome de Dorfman-Chanarin

circulants<sup>93</sup>. Un aspect d'érythrokratodermie variable a également été rapporté<sup>94</sup>. Cette maladie de surcharge lipidique peut toucher de nombreux organes : foie (hépatomégalie, cytolysse, stéatose ou fibrose), muscle, œil (cataracte, nystagmus, strabisme), oreille (hypoacousie, surdité), système nerveux central (retard mental). Le traitement reste symptomatique.

#### Déficit en stéroïde sulfatase

Cette affection rare, autosomique récessive, responsable de l'ichtyose récessive liée à l'X (OMIM 348100), est liée à des mutations du gène *STS* situé en Xp22.32. L'enzyme stéroïde sulfatase est responsable de l'hydrolyse du sulfate de cholestérol en cholestérol au niveau de l'épiderme<sup>95</sup>. Elle se manifeste exclusivement chez le garçon, souvent dès la naissance ou durant les premiers mois de vie. L'ichtyose est composée de grandes squames polygonales, souvent grisâtres, voire noirâtres (**fig. 42.25**). Elle est diffuse, distribuée symétriquement sur les régions préauriculaires des joues, du cou, les faces latérales du tronc et sur les extrémités, mais respectant la zone médiofaciale, les grands plis, les paumes et les plantes<sup>96</sup>. Les manifestations extracutanées associent des opacités cornéennes sans trouble de la vision (25-50 % chez l'adulte), une cryptorchidie (10-20 %) et un risque augmenté de cancers du testicule, indépendant de la cryptorchidie. Le déficit en stéroïde sulfatase placentaire est responsable chez la mère transmettrice de complications obstétricales liées au défaut de synthèse d'œstriol placentaire, entraînant un travail prolongé sans effacement du col. Le diagnostic, suspecté sur l'augmentation du taux sérique de sulfate de cholestérol, peut être confirmé en pré- ou post-natal par le dosage l'activité enzymatique en stéroïde sulfatase (fibroblastes, placenta, cellules du liquide amniotique). Dans de rares cas, la délétion de locus contigus au gène *STS* entraîne des syndromes complexes : retard mental, petite taille, syndrome de Kallmann (hypogonadisme hypogonadotrophique et anosmie), chondrodysplasie ponctuée récessive liée à l'X et albinisme oculaire de type 1. Le déficit en stéroïde sulfatase est parfois l'expression d'un déficit en sulfatase multiples, très sévère. Le traitement



Coll. Pr F. Cambazard, Saint-Étienne

**Fig. 42.25** Ichtyose à larges squames grisâtres des faces antérieures de jambe au cours d'un déficit en stéroïde sulfatase



symptomatique de l'ichtyose par le lactate d'ammonium à 12 % est bien toléré et assez efficace.



### Déficits de la glycosylation

La glycosylation correspond à la synthèse des chaînes glycanes des glycoprotéines qui varient selon leurs structures et leur point d'attache à la chaîne peptidique. La partie glycanique des glycoprotéines joue un rôle essentiel, comme le montrent les troubles graves affectant le développement neurologique et la grande majorité des organes des patients porteurs d'anomalies congénitales de glycosylation.

#### Syndromes CDG

Les syndromes CDG (*congenital disorders of glycosylation*) sont des déficits de la N-glycosylation, de découverte récente. Ils touchent l'enfant, voire l'adulte, sont de caractère multisystémique majeur ou non. Plus de 20 types différents ont été décrits, tous à transmission autosomique récessive et marqués par des déficits neurologiques prédominants. Le syndrome CDG type Ia (OMIM 212065) est la forme la plus commune (plus de 300 cas) liée à un déficit en phosphomannomutase 2 dont le gène *PMM2* est localisé en 16p13.3-p13.2. Il associe des signes neurologiques graves à des difficultés alimentaires. Les signes cutanés évocateurs, inconstants et transitoires, s'atténuent après les premiers mois de vie. Ils associent une lipodystrophie prédominant à la racine des membres, sous forme de pseudolipomes associés à des doigts boudinés, des mamelons ombiliqués<sup>97,98</sup> des anomalies des cheveux clairsemés, raides, ternes avec une trichorrhexie noueuse et un pili torti<sup>99,100</sup>. Les autres manifestations cutanées des syndromes CDG sont variées : macules dépigmentées et taches café au lait au cours du type III (ou I/IIx) (OMIM 212067) ; mamelons inversés, ongles hypoplasiques, plis cutanés de la nuque et purpura pétéchiial et ecchymotique au cours du type Ix (OMIM 603585) ; télangiectasies, hémangiomes, peau d'orange au cours du type Ie (OMIM 608799) ; peau d'orange au cours du type If (OMIM 609180) ; malformation capillaire médio-frontale au cours du type IIa (OMIM 212066) ; cellulites localisées sans suppuration au cours du type IIc (OMIM 266265).

#### Déficits de l'O-glycosylation

Parmi les déficits de l'O-glycosylation à expression cutanée, il faut citer :

- la maladie des exostoses multiples héréditaires, de prévalence 1/50 000, à transmission autosomique dominante, qui entraîne des ostéochondromes des os longs à potentiel malin inconstant (gène *EXT1/EXT2* situé en 11p11-p12) ;
- la variante progeroïde du syndrome d'Ehlers-Danlos (OMIM 604327 ; gène *B4GALT7* situé en 5q35.2-35.3) ;
- la calcinose tumorale familiale touchant la peau, les tissus cutanés profonds et les reins (OMIM 211900 ; gène *GALNT3* situé en 12p13.3, 2q24-q31).



### Maladies lysosomales

Les maladies lysosomales sont des affections monogéniques secondaires à des troubles de l'activité des protéines des lysosomes et sont responsables d'une accumulation intralysosomale de métabolites non dégradés, communément appelés produits de surcharge. Elles représentent près du tiers des maladies métaboliques diagnostiquées en France et regroupent plus d'une quarantaine d'affections classées en mucopolysaccharidoses (MPS), gangliosidoses, glycosphingolipidoses neutres, glycoprotéinoses, mucopolipidoses, leucodystrophies et anomalies des lipides neutres. La majorité sont à transmission autosomique récessive, à l'exception de la maladie de Hunter et de la maladie de Fabry, toutes deux liées à l'X.

#### Mucopolysaccharidoses

Elles sont liées à l'accumulation de mucopolysaccharides dans de nombreux tissus avec une augmentation de leur taux urinaire. Les mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes sont de longues chaînes disaccharidiques composées d'acide uronique et d'aminoglucides sécrétés par les fibroblastes et présents dans de nombreux organes. Parmi les diverses formes de mucopolysaccharidoses (MPS), les signes cutanés, bien qu'au second plan, sont constants. L'épaississement du pli cutané se traduit par une infiltration cutanée du tronc et une atteinte sclérodermiforme des extrémités. La papulose de surcharge prédomine dans les zones sous-scapulaires de manière bilatérale, mais n'est parfois visible qu'à jour frisant. Le cytoplasme des fibroblastes est rempli de granulations métachromatiques spécifiques au bleu de toluidine. L'hirsutisme est quasi constant, généralisé avec accentuation du lanugo en pélerine, pilosité anormale du dos des mains, cheveux raides, épais et pousse rapide.

La **mucopolysaccharidose de type I** (OMIM 607014, 607015 et 607016) est caractérisée par trois variants cliniques : la maladie de Hürler (MPS-IH), rare (1/100 000 naissances) et la plus grave ; la maladie de Scheie (MPS-IS), rare (1/500 000 naissances) et la plus modérée ; la maladie de Hürler-Scheie (MPS-IH/S) de sévérité intermédiaire. Ces affections sont transmises sur un mode autosomique récessif et les différents phénotypes sont liés à des mutations alléliques du gène *IDUA* situé en 4p.16.3 codant pour l' $\alpha$ -L-iduronidase. Le diagnostic clinique n'est souvent suspecté que vers la fin de la première année de la vie. Les enfants se développent normalement jusqu'à l'âge de 6 mois, à l'exception d'une possible hernie inguinale ou ombilicale, signe de valeur en l'absence d'antécédent de prématurité. À cet âge apparaissent des infections ORL récidivantes, un ralentissement moteur et des modifications faciales marquées par des traits grossiers et un aplatissement de la racine du nez. Des taches mongoliques étendues et non régressives du tronc, à contours effilochés, ont été décrites dans plus d'une vingtaine d'observations (fig. 42.26)<sup>101,102</sup>. L'examen histologique cutané, réalisé en évitant une anesthésie locale par lidocaïne-prilocaine source d'artéfacts<sup>103</sup>, met en évidence une mélanocytose dermique. Les mélanocytes sont remplis de vacuoles lysosomiales en peau lésée et à

moindre degré en peau saine (au microscope électronique). Des papules du tronc peuvent être associées<sup>104</sup>. Au cours de la deuxième année de la vie, tous les symptômes sont présents : cyphoscoliose, ankylose, mains larges, déformation thoracique, organomégalie, opacités cornéennes, cardiopathie, surdité mixte, retard statural... Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'excrétion urinaire accrue de dermatane-sulfate et d'héparane-sulfate et du déficit enzymatique (sérum, leucocytes, fibroblastes, trophoblastes ou amniocytes). Ce dernier est total au cours de la MPS-IH et partiel au cours de la MPS-IS. Le traitement enzymatique substitutif par L-iduronidase (Aldurazyme) permet une amélioration modérée des symptômes pulmonaires, articulaires, mais elle n'a pas d'effet sur les symptômes neurologiques en raison d'une absence de passage de la barrière hémato-méningée. La greffe de moelle osseuse en cas d'atteinte sévère reste fréquemment la seule option thérapeutique.

La **mucopolysaccharidose de type II** ou maladie de Hunter (MPS-II) est rare (1/72 000 à 1/132 000 naissances masculines) liée à un déficit en iduronate 2-sulfatase (IDS), responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de dermatane-sulfate et d'héparane-sulfate (HS). Le gène codant *IDS* est localisé en Xq28. En principe, seuls les garçons sont touchés, mais quelques observations de filles malades ont été décrites, liées une inactivation déséquilibrée de l'*X* à l'origine d'une expression préférentielle de l'*X* muté. Il existe un éventail de formes cliniques allant des formes sévères, les plus fréquentes, caractérisées par une régression psychomotrice précoce, à des formes atténuées marquées par une intelligence conservée et une survie prolongée. Les signes cutanés (20 %) se caractérisent par des papules de 3-4 mm de couleur ivoire, ferme, plus ou moins coalescentes groupées en réseau réticulé sur la partie supérieure du tronc notamment scapulaire, les faces externes des bras et les faces antérieures des cuisses donnant un aspect pavé caractéristique assez spécifique de cette affection<sup>105</sup> (fig. 42.27). La biopsie met en évidence des dépôts mucineux dermiques. La possibilité de taches mongoliques étendues et persistantes est également notée comme au cours de la MPS-I<sup>106</sup>.

Le tableau clinique des formes sévères associe : une dysmor-

phie faciale (macroglossie, bouche constamment entrouverte, bosse frontale, traits épais) ; des anomalies osseuses (dysostose multiple) caractérisées par un élargissement des phalanges, un coxa valga, une cyphose thoracique, une macrocéphalie, une nuque courte et d'autres anomalies osseuses caractéristiques (selle turcique en J, vertèbres en éperon et en rostre) ; des troubles du comportement et une déficience intellectuelle ; une surdité ; une atteinte cardiaque et respiratoire. L'excrétion urinaire accrue de DS et HS oriente le diagnostic biologique confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique en IDS (sérum, leucocytes, fibroblastes). Le traitement enzymatique substitutif par idursulfase (iduronate-2-sulfatase humaine recombinante, Elaprase) a obtenu l'autorisation européenne de mise sur le marché pour le traitement à long terme des patients. Les essais cliniques ont montré une amélioration de la marche et de l'atteinte respiratoire et des résultats significatifs sur la taille du foie ou de la rate et l'atteinte cardiaque, ainsi qu'une régression des lésions cutanées<sup>107</sup>.

### Sphingolipidoses

Les sphingolipidoses constituent un groupe d'affections caractérisées par la déficience de l'activité d'enzymes situées dans les lysosomes et intervenant dans la dégradation des sphingolipides, constituants de la membrane plasmique. Elles sont à l'origine d'une accumulation d'un métabolite sphingolipidique détectable dans les cellules par des techniques de coloration ou des études ultrastructurales. Schématiquement, les sphingolipidoses peuvent être classées en fonction du type de sphingolipides (glycosphingolipides, sphingophospholipides) accumulés : cérébrosides (maladie de Fabry, maladie de Gaucher), céramides (maladie de Farber), gangliosides (gangliosidoses)...

La **maladie de Fabry** (OMIM 301500), à transmission récessive liée à l'*X*, est liée au gène *GLA*, situé en Xq 22. Elle est secondaire à un déficit en alpha-galactosidase, à l'origine de dépôts progressifs de glycosphingolipides neutres en particulier d' $\alpha$ -galactosyl-lactosyl-céramide (trihexosyl-céramide, globotriaosylcéramide) dans les lysosomes des



Coll. Dr M. Rybojad, Paris

**Fig. 42.26** Tache mongolique étendue au cours d'une mucopolysaccharidose de type I



Coll. Pr F. Cambazard, Saint-Étienne

**Fig. 42.27** Papules coalescentes groupées en réseau réticulé au cours d'une mucopolysaccharidose de type II



**Fig. 42.28** Angiokératomes profus du membre inférieur (A), de la main (B) et des lèvres (C) au cours de la maladie de Fabry

cellules endothéliales et musculaires lisses<sup>108,109</sup>.

Les angiokératomes sont notés dans 70 % des cas. Ils apparaissent au cours de l'enfance ou de l'adolescence et augmentent progressivement en taille et en nombre. La lésion élémentaire est constituée d'une papule télangiectasique, de couleur rouge ou rouge foncé pseudo-purpurique, s'effaçant partiellement après la vitropression. Les lésions sont le plus souvent punctiformes et non prurigineuses. Elles se localisent avec prédilection au niveau de la racine des cuisses (fig. 42.28 A) et à la ceinture, en « caleçon », mais touchent également les flancs, l'ombilic, le scrotum et les doigts (fig. 42.28 B). Il existe d'importantes variations de localisations et de nombre d'angiokératomes suivant les patients. Une localisation muqueuse orale télangiectasique (fig. 42.28 C) est également possible. Les troubles de la sécrétion sudorale (hypohidrose ou parfois anhidrose) constituent un symptôme classique évocateur de la maladie.

Les acroparesthésies sont quasi constantes au cours de la maladie de Fabry. Elles apparaissent dans l'enfance et constituent le stade initial de la maladie. Il s'agit de crises douloureuses paroxystiques des extrémités. Elles durent de quelques minutes à quelques jours et touchent avec prédilection les paumes des mains et les plantes des pieds. Il s'agit d'une sensation de brûlure permanente durant la

crise, sans caractère pulsatile, associée à des acroparesthésies douloureuses. Des douleurs fulgurantes ou en décharge électrique ont également été décrites. Ces crises douloureuses se répètent à intervalle variable, mais s'espacent ou régressent généralement après l'âge de 25 ans. Elles peuvent cependant persister à l'âge adulte et être déclenchées par la fièvre, la fatigue, le stress et l'effort physique. Parfois, au cours des crises peuvent être constatés une hyperthermie transitoire, une accélération de la vitesse de sédimentation, un œdème des membres inférieurs et des arthralgies pouvant égarer le diagnostic vers un rhumatisme articulaire juvénile.

Les manifestations cardiovasculaires apparaissent généralement au cours de la troisième décennie et sont liées à un dépôt progressif de glycosphingolipides dans les cellules myocardiques, les voies de conduction, les fibroblastes vasculaires et l'endothélium des vaisseaux coronariens<sup>110</sup>. Les manifestations cliniques précoces comprennent une cardiomyopathie hypertrophique, parfois obstructive, des troubles de conduction et des valvulopathies. L'électrocardiogramme peut mettre en évidence des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, des troubles de conduction auriculo-ventriculaire, un raccourcissement de l'intervalle PR (inférieur ou égal à 0,12 s), des troubles du rythme



(arythmie supraventriculaire) ou des signes d'infarctus électrique sans lésion histologique de nécrose. L'échographie cardiaque recherche une insuffisance valvulaire fréquemment notée, souvent présente dans l'enfance ou l'adolescence et des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (élargissement du septum interventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche).

Les manifestations neurologiques d'origine ischémique surviennent chez environ un tiers des patients, le plus souvent dès la troisième décennie<sup>111</sup>. Il s'agit habituellement de lésions ischémiques du territoire vertébro-basilaire, pouvant évoluer vers un accident ischémique transitoire ou constitué : hémiparésies, vertiges, diplopie, dysarthrie, nystagmus et syndrome cérébelleux. Chez le sujet plus âgé, l'apparition d'un syndrome pseudo-déméntiel doit faire rechercher la présence de multiples infarctus lacunaires. L'IRM cérébrale constitue l'examen de choix. Une atteinte cochléo-vestibulaire progressive est également classique, d'aggravation progressive et responsable d'une hypoacousie de perception uni- ou bilatérale. D'autres atteintes des paires crâniennes (nerf oculo-moteur V, VII, XII) ont également été décrites.

Les manifestations rénales restent longtemps asymptomatiques. Le plus souvent, elles débutent par une protéinurie qui apparaît entre 20 et 30 ans, peu abondante et inférieure à 1 g/j. Le syndrome néphrotique est exceptionnel. L'examen microscopique suivi d'une biopsie rénale peut révéler tôt des lésions glomérulaires caractéristiques : vacuolisation du cytoplasme des cellules glomérulaires, des cellules épithéliales et endothéliales et musculaires des artères et artérioles. L'atteinte vasculaire rénale entraîne le développement progressif de lésions de fibrose parenchymateuse responsables d'une insuffisance rénale terminale vers l'âge de 50 ans.

Les manifestations oculaires sont présentes dans 90 % des cas et constituent un excellent marqueur spécifique de l'affection. Elles peuvent également servir d'éléments diagnostiques chez l'homme et de moyen de dépistage simple chez la femme hétérozygote. Les dépôts cornéens sont mis en évidence par un examen à la lampe à fente. L'aspect le plus caractéristique est celui de cornée « verticillée ». Il s'agit d'une opacité cornéenne, à disposition touffue, asymptomatique, de teinte gris-brun correspondant à des dépôts de glycosphingolipides. Ces anomalies cornéennes ne sont cependant pas spécifiques de la maladie et peuvent s'observer lors de certaines prises médicamenteuses prolongées (chloroquine, amiodarone). Des anomalies du cristallin à type d'opacité capsulaire ou sous-capsulaire sont également présentes chez plus d'un tiers des cas. L'atteinte rétinienne est essentiellement vasculaire à type de tortuosité et de dilatation segmentaire des veines rétiniennes.

De nombreux autres signes cliniques sont décrits. Des arthralgies ou, plus rarement, de véritables arthrites sont parfois notées, concomitantes des acroparesthésies, sans lésion radiologique habituelle. Les manifestations pulmonaires semblent rares bien qu'un syndrome obstructif est mis en évidence en spirométrie dans plus d'un tiers des

patients dans une étude systématique. Les manifestations digestives se caractérisent par des douleurs abdominales, des diarrhées épisodiques et sont liées à des dépôts de glycosphingolipides dans les parois des vaisseaux et des ganglions du système nerveux autonome.

Certains variants cardiaques de maladie d'Anderson-Fabry se caractérisent uniquement par des troubles cardiaques d'apparition tardive. Les lésions cutanées, les acroparesthésies sont absentes. Ces variants cardiaques semblent résulter de mutations moins sévères du gène *GLA* codant pour l'alphagalactosidase A, permettant une activité résiduelle enzymatique suffisante pour ne pas altérer l'endothélium vasculaire et les reins.

Les manifestations cliniques des femmes conductrices à l'âge adulte sont généralement peu ou pas symptomatiques, mais la présence d'une atteinte oculaire avec dépôts cornéens est notée chez 70 % des conductrices. De même, la présence d'angiokératomes est parfois discrète mais fréquente (40 %) et il existe des possibilités d'acroparesthésies chez la petite fille dans (10 %) des observations. De ce fait, un examen lampe à fente peut être proposé comme un bon moyen de dépistage des hétérozygotes. Toutefois, cet examen reste limité par la possibilité de patiente authentiquement conductrice sans lésion cornéenne et seul le diagnostic génétique moléculaire permet d'établir le diagnostic.

Le diagnostic biochimique de la maladie d'Anderson-Fabry est établi par le dosage de l'activité enzymatique de l'alphagalactosidase A dans le plasma ou les leucocytes. Il est fiable (100 %) pour le diagnostic des sujets hémizygotés où la valeur de l'activité enzymatique est effondrée ou indétectable. En revanche, sa fiabilité est moindre pour le dépistage des femmes hétérozygotes asymptomatiques (70 %) qui met le plus souvent en évidence une activité résiduelle allant de 5 à 20 % de la normale. L'examen histologique standard d'un angiokératome est non spécifique et met en évidence une dilatation des capillaires de la papille dermique, qui « colle » à l'épiderme, qui se soulève, associée à une acanthose avec une hyperkératose orthokératosique. Le diagnostic moléculaire direct se fait par détection de la mutation du gène *GLA*, situé en Xq 22. Ce gène contient 7 exons et les mutations sont le plus souvent (3 cas sur 4) des mutations ponctuelles, faux-sens ou non-sens ou des microdélétions. La plupart des mutations sont privées, c'est-à-dire limitées à une seule famille. La recherche de mutation du gène *GLA* permet également d'identifier les vectrices parmi les femmes de la famille d'un hémizygoté atteint.

Le traitement symptomatique des acroparesthésies douloureuses repose sur l'utilisation de la carbamazépine et ou la diphénylhydantoïne. Les analgésiques, y compris les morphiniques, sont peu efficaces. Le risque de complications cardiovasculaires impose un contrôle des facteurs de risque, en particulier de l'hypertension artérielle. La transplantation rénale est indiquée en cas d'insuffisance rénale terminale. Le traitement enzymatique substitutif a été rendu possible grâce à la production de l'enzyme alphagalactosidase recombinante humaine en quantité<sup>112</sup>. Deux

traitements sont disponibles : l'agalsidase alpha (Replagal) et l'agalsidase bêta (Fabrazyme). L'agalsidase alpha est produite par une lignée cellulaire d'origine humaine tandis que l'agalsidase bêta est produit par une lignée originaire d'un hamster. Ces produits sont commercialisés en France depuis 2001 et leur évaluation clinique repose sur trois essais cliniques en double aveugle *versus placebo* concernant une centaine d'hommes. La durée de ces essais est limitée entre 20 et 24 semaines. Il n'existe pas d'études permettant de comparer les deux molécules entre elles. Le traitement est contraignant et repose, pour les deux molécules, sur une perfusion intraveineuse toutes les deux semaines, théoriquement de façon indéfinie en l'état actuel des connaissances. Ces produits semblent avoir un effet antalgique sur les acrosyndromes et préservent au moins à court terme la fonction rénale.

### Lipogranulomatose de Farber

Cette affection exceptionnelle (moins de 60 cas) est transmise sur le mode récessif autosomique (OMIM 228000). Elle est liée à un déficit en céramidase acide, à l'origine d'une accumulation tissulaire quasi généralisée de céramides (foie, rein, poumon, ganglions...). Le gène est situé en 8p22-p21.3<sup>113-115</sup>. Sept sous-types ont été décrits ayant en commun, à des degrés divers, une triade clinique caractéristique cutanée, articulaire et laryngée. Les signes les plus fréquents associent des nodules cutanés profonds, périarticulaires, des contractures, une voix rauque, une atteinte neurologique et parfois une hépatosplénomégalie. Le diagnostic est évoqué devant la triade clinique associée à des taches rouge cerise de la rétine et confirmé par le dosage de la céramidase acide ou l'étude du catabolisme du céramide dans les leucocytes sanguins ou les fibroblastes de peau en culture. Un diagnostic prénatal est possible. Il n'existe pas de thérapeutique spécifique. Le traitement est parfois chirurgical symptomatique au niveau des nodules. La transplantation hépatique proposée a permis le diagnostic dans un cas<sup>115</sup>.

### Gangliosidose à GM1 de l'adulte

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative liée à un déficit en bêta-galactosidase lysosomale (OMIM 230650)<sup>116</sup>, transmise sur le mode récessif autosomique. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 3 (3p21.33). Des télangiectasies parfois diffuses, des taches mongoliennes abondantes, extensives et persistantes peuvent être observées. Le diagnostic est confirmé par l'étude d'une biopsie cutanée en microscopie électronique mettant en évidence des vacuoles intracellulaires et la mesure de l'activité enzymatique de la bêta-galactosidase, très diminuée dans les leucocytes ou les fibroblastes cultivés.

### Maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est la forme la plus commune des sphingolipidoses, à transmission autosomique récessive, due à une mutation du gène *GBA* (en 1q21). Elle est liée à un déficit enzymatique en glucosylcéramide- $\beta$ -glucosidase (glucocérébrosidase) ou exceptionnellement en son activa-

teur (saposine C). Elle est caractérisée par des dépôts de glucosylcéramide (glucocérébroside) dans les cellules du système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Parmi les trois principaux phénotypes, la forme de type 2 ou infantile (OMIM 230900) se caractérise par une atteinte neurologique précoce et rapide (arrêt du développement psychomoteur, hypertonie, convulsions) associée à une hépatosplénomégalie. Une atteinte cutanée à type d'ichtyose congénitale révélée par un phénotype de type bébé collodion (fig. 42.29) est classique et parfois isolée<sup>117</sup>. Le diagnostic est établi par le dosage de la glucocérébrosidase dans les leucocytes circulants. Le traitement par enzyme de remplacement recombinante (imiglucérase, Cerezyme) administrée par voie intraveineuse reste le traitement de référence<sup>118</sup>. Le traitement par réduction de substrat (miglustat, Zavesca) administré par voie orale est une alternative de deuxième intention. Leur efficacité sur les différents types d'atteinte est actuellement en cours d'évaluation.

### Glycoprotéinoses

La **fucosidose** (OMIM 230000) est une maladie de surcharge lysosomale très rare (moins de 100 cas rapportés) due au déficit en alpha-L-fucosidase, responsable d'une surcharge tissulaire généralisée en glycolipides et oligosaccharides riches en fucose<sup>119,120</sup>. Sa transmission est autosomique récessive et le gène incriminé a été localisé en 1p36-p34 (locus *FUCA1*). Les anomalies cliniques incluent une dysmorphie faciale, une dysostose multiple, une hépatomégalie modérée, un retard mental, une détérioration motrice et une surdité. Les signes cutanés se caractérisent par des angiokératomes diffus, plus abondants avec l'âge. La biopsie cutanée d'un angiokératome ou de la peau saine peut mettre en évidence des vacuoles claires, intracellulaires au sein de l'endothélium mais également des fibroblastes, des cellules nerveuses et des leucocytes<sup>120</sup>. Des troubles sudoraux, une bande pourpre transversale unguéale et une acrocyanose ont également été rapportés. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un profil caractéristique à la chromatographie des oligosaccharides urinaires, confirmée par la mesure d'activité de l'alpha-L-fucosidase dans les leucocytes. Le diagnostic prénatal est possible par



**Fig. 42.29** Phénotype de bébé collodion : revêtement cutané constitué d'une peau vernissée, tendue et luisante

mesure de l'activité enzymatique dans le trophoblaste ou les amniocytes. Le traitement n'est pas codifié. Une greffe de moelle allogénique a été tentée dans quelques cas.

La **bêta-mannosidose** (OMIM 248510) est caractérisée par la surcharge intracellulaire en un disaccharide, due au déficit de l'activité de la bêta-mannosidase lysosomale. Cette affection est exceptionnelle avec 13 cas colligés au sein de 12 familles. Sa transmission est autosomique récessive<sup>121,122</sup>. Elle associe un retard mental, des atteintes neurologiques (épilepsie, surdité, neuropathie périphérique, agressivité), des infections fréquentes ORL, pulmonaires et cutanées. Les traits du visage sont grossiers et des angiokératomes disséminés inconstamment présents. L'étude en microscopie électronique de la biopsie cutanée d'un angiokératome met en évidence des vacuoles cytoplasmiques des cellules endothéliales. Le diagnostic est confirmé par la recherche du déficit en bêta-mannosidase dans les leucocytes sanguins, le plasma ou les fibroblastes en culture et la présence anormale dans l'urine d'un disaccharide. Le diagnostic prénatal est possible. Il n'existe pas de traitement spécifique.

La **galactosialidose** (OMIM 256540) est liée à un déficit en neuraminidase et bêta galactosidase, résultant du déficit primitif d'une protéine de protection lysosomale (protéine protectrice/cathepsine A ou PPCA), qui se lie à la bêta-galactosidase et à la neuraminidase dans un complexe multienzymatique leur assurant activité et stabilité dans les lysosomes<sup>123</sup>. Le gène est localisé en 20q13.1. Parmi les 3 phénotypes cliniques reconnus, deux sont infantiles, précoce (léthal) ou tardif et un est juvénile-adulte. Dans cette dernière forme clinique, l'absence de viscéromégalie et une longue survie permet de reconnaître les signes neurologiques, notamment une épilepsie myoclonique, une ataxie et un retard mental. Au plan cutané, il existe des angiokératomes disséminés, des télangiectasies périarticulaires et conjonctivales, parfois des taches mongoliennes, un nævus de Ito, des taches café au lait, et un tableau d'hyperextensibilité de type Ehlers-Danlos. Le diagnostic est évoqué devant le tableau clinique et l'existence de taches rouge cerise de la macula au fond d'œil. L'étude histologique et en microscopie électronique des fibroblastes, mais également des lymphocytes, met en évidence des vacuoles et des inclusions denses non spécifiques, marquées par la Limax Flavia (agglutinine spécifique de l'acide sialique). Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un profil caractéristique sur une chromatographie des oligosaccharides urinaires, confirmée par la mesure d'activité de l'alpha-D-neuraminidase et de la bêta-galactosidase ou de la carboxypeptidase A dans les fibroblastes, le trophoblaste ou les amniocytes. Le traitement est symptomatique.

L'**aspartylglucosaminurie** (OMIM 208400) est une maladie exceptionnelle en dehors de la Finlande (1 cas pour 18 000 naissances, plus de 200 cas recensés). Elle est liée à un déficit en N-aspartylglucosaminidase responsable d'une accumulation de glucoasparagines dans les tissus<sup>124</sup>. La transmission se fait sur le mode récessif autosomique. Cette maladie associe des infections récurrentes, une diarrhée, des troubles psychomoteurs (retard mental, psy-

chose), des hernies multiples et des traits du visage grossiers. De très rares cas d'angiokératomes diffus, mais aussi d'angiofibromes faciaux, de leucokératose orale et de macroglossie ont été rapportés. Le diagnostic repose sur l'existence de vacuoles lymphocytaires et le dosage de l'activité enzymatique en aspartyl glucosaminidase (lymphocytes, fibroblastes, trophoblaste ou amniocytes). Le seul traitement à visée curative est l'allogreffe de moelle osseuse. Un traitement par aspartylglucosaminidase recombinante est à l'étude.

La **maladie de Kanzaki adulte** est exceptionnelle, liée à un déficit en alpha-N-acétylgalactosaminidase (OMIM 609242), dont deux phénotypes différents sont décrits : la forme de l'enfant (maladie de Schindler) et la forme de l'adulte (type Kanzaki). Cette dernière affection, exceptionnelle (4 cas décrits), associe des anomalies neurologiques (vertiges, hypoacousie, retard mental, neuropathie sensitivo motrice) et une cardiomyopathie inconstante et des angiokératomes<sup>125</sup>. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un profil caractéristique sur une chromatographie des oligosaccharides urinaires et une mesure de l'activité de l'alpha-N-acétylgalactosaminidase dans les leucocytes, les fibroblastes, le trophoblaste ou les amniocytes. Le gène est localisé en 22q13, et plusieurs mutations ont été identifiées. Le traitement reste symptomatique.

La **sialidose de type 2**, ou sialidose dysmorphique infantile, est due au déficit en alpha-D-neuraminidase (ou sialidase) responsable d'une surcharge tissulaire en sialyloglucosaccharides. Le gène en cause, *NEU1*, est localisé en 6p21. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif et peut s'accompagner d'angiokératomes disséminés au cours des formes progressives à début juvénile.

À l'exception de la maladie de Fabry et de ces dernières glycoprotéinoses, une dizaine d'observations d'angiokératomes corporels diffus sont décrites<sup>126</sup>, mais sans déficit enzymatique identifié. Un cas unique familial d'angiokératomes diffus associé à une fistule artérioveineuse (OMIM 600419) à transmission autosomique dominante sur 3 générations a été décrit sans trouble métabolique identifié et sans signe de surcharge en microscopie électronique<sup>127</sup>.

### Cystinose infantile

La cystinose est une maladie héréditaire (OMIM 219800) à transmission autosomique récessive. Le gène en cause, *CTNS*, est situé sur le chromosome 17p13 et code pour une protéine de membrane des lysosomes, la cystinosine. Cette affection est liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes, entraînant une accumulation lysosomale de cet acide aminé dans différents organes. La prévalence est estimée à 1/200 000. Au cours de la forme infantile, la plus fréquente, les premiers signes apparaissent après 3 mois, marqués par un syndrome polyuropolydipsique et un retard de croissance staturopondéral important, secondaires à un syndrome tubulaire proximal généralisé avec perturbations hydroélectrolytiques sévères. L'accumulation de cystine dans différents organes est responsable d'une hypothyroïdie, d'un diabète insulino-dépendant, d'une hépato-splénomégalie avec hypertension



portale, d'une atteinte musculaire et d'une atteinte cérébrale. L'atteinte oculaire, secondaire aux dépôts de cystine dans la cornée et la conjonctive, entraîne un larmolement et une photophobie. La maladie évolue progressivement après l'âge de 6 ans vers l'insuffisance rénale terminale. Les manifestations cutanées rapportées associent un vieillissement cutané prématuré observé dès la deuxième décennie avec un aspect « flétri » de la peau, une bouffissure du visage (fig. 42.30) et une finesse des cheveux. Ces anomalies cutanées seraient liées à une élastopathie progressive du derme associée à des dépôts intracellulaires de cristaux de cystine, en particulier au niveau des fibroblastes<sup>128</sup>. Le diagnostic s'établit par la recherche de la surcharge histologique et ultrastructurale en cristaux (de forme hexagonale ou rectangulaire) de cystine intralysosomiale et le dosage de la cystine libre intraleucocytaire, très sensible, permettant de détecter les porteurs hétérozygote. Le diagnostic prénatal est possible à partir du prélèvement de villosité chorale ou de cellules amniotiques. Le traitement comporte des suppléments hydroélectrolytiques et vitaminiques, l'indométacine qui entraîne une amélioration de l'état général et de la croissance staturale, et la cystéamine (10 à 50 mg/kg/j) qui diminue le taux de cystine leucocytaire, permettant de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale et l'atteinte des autres organes. La transplantation rénale n'est pas suivie de récurrence sur le greffon.



**Fig. 42.30** Vieillesse prématurée du visage (patient âgé de 38 ans) au cours d'une cystinose



**Fig. 42.31** Infiltration œdémateuse et jaunâtre de la langue au cours de la protéinose lipoïde



### Protéinose lipoïde

La protéinose lipoïde (OMIM 247100) ou hyalinose cutanéomuqueuse, ou maladie d'Urbach-Wiethe, est une affection rare, autosomique récessive et de pénétrance variable. Le gène responsable *ECM1* (*extra cellular matrix protein 1 gene*) a été identifié sur le locus 1q21. Le classement de cette affection en trouble du métabolisme du collagène ou en maladie lysosomiale avec accumulation de protéoglycane reste controversé.

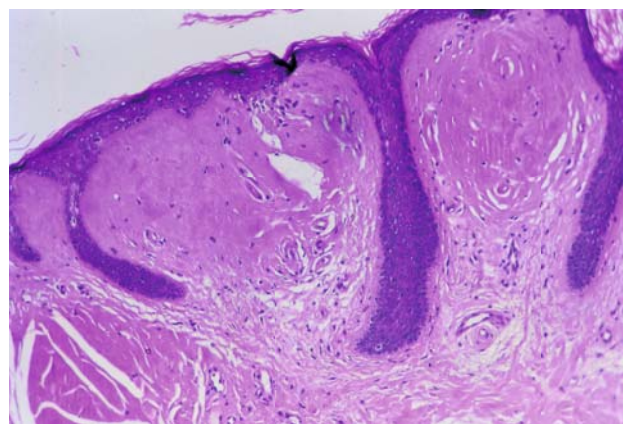
Les manifestations cliniques sont secondaires à des dépôts hyalins cutanés, muqueux et viscéraux. L'atteinte muqueuse ORL est la plus précoce et la raucité de la voix chez le nourrisson, secondaire à l'infiltration hyaline des cordes vocales, en est souvent le premier signe. Au niveau buccal, l'atteinte linguale et labiale à type de nodules, d'érosions et parfois d'infiltration jaunâtre, œdémateuse (fig. 42.31) avec limitation de la protrusion linguale est observée. L'atteinte cutanée débute au cours des premières années par des lésions faciales vésiculo-bulleuses, varicelliformes parfois acnéiformes évoluant parfois vers une cicatrice atrophique scléreuse ou varioliforme très inesthétique<sup>129-131</sup>. Des plaques alopeciques, cicatricielles du scalp, des cils, des sourcils et un aspect de vieillissement précoce peuvent également être observés. L'atteinte oculaire palpébrale<sup>132</sup> est fréquente. Il s'agit d'une blépharose moniliforme quasisyndrome pathognomonique (fig. 42.32) caractérisée par des papules cireuses, alignées en colonne, sur les bords des paupières entraînant souvent un trichiasis. Une infiltration hyaline de la conjonctive, de la cornée, du trabéculum et de la rétine (membrane de Bruch) est parfois observée. Le diagnostic est établi par la mise en évidence, à l'examen histologique cutané ou muqueux, de dépôts hyalins amorphes PAS-positifs, disposés en manchon autour des capillaires, des glandes sudorales, des follicules pileux et des muscles arrecteurs (fig. 42.33). À l'examen en microscopie électronique, une duplication des membranes basales très évocatrice et des anomalies lysosomiales proches de celles de la mala-



Coll. Pr O. Dereure, Montpellier

**Fig. 42.32** Papules confluentes et pavimenteuses des paupières au cours de la protéinose lipode

die de Farber sont observées<sup>133</sup>. Le principal diagnostic différentiel se pose initialement avec la protoporphyririe érythropoïétique congénitale. Cette dernière affection s'en distingue par une constante photosensibilité et la topographie exclusivement photo-exposée des lésions cutanées. L'évolution est le plus souvent bénigne, par poussées, avec une stabilisation relative à l'âge adulte marquée parfois par une infiltration diffuse jaunâtre, cireuse du tégument cutané, accentuée sur les zones de flexion (fig. 42.34). Le pronostic est lié à l'atteinte pharyngo-laryngée (risque de dysphagie, d'insuffisance respiratoire), oculaire et neurologique (risque d'épilepsie). Des formes d'apparition tardive ont été rapportées<sup>134</sup>. Le traitement est purement symptomatique et souvent décevant : chirurgie, lasers, dermabrasion, diméthyl sulfoxyde (DMSO, actuellement interdit en France). Les rétinoïdes au long cours sont parfois utiles<sup>135,136</sup>.



Coll. Dr L. Durand, Montpellier

**Fig. 42.33** Dépôts hyalins amorphes dermiques au cours de la protéinose lipode



Coll. Pr O. Dereure, Montpellier

**Fig. 42.34** Papules cireuses et confluentes du pli axillaire au cours de la protéinose lipode



- 1 Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Inborn metabolic diseases, Edit. Springer, 4<sup>e</sup> éd. 2006.
- 2 Scriver CH, Baudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edition 2001, Mac Graw-Hill, N York.
- 3 Van Spronsen, FJ, Smit G.P.A., Erwich J.J.H.M. Inherited metabolic diseases and pregnancy. *BJOG* 2004 ; **112**:2-11.
- 4 Saudubray J-M. Place des maladies lysosomales dans les maladies métaboliques. *Rev Med Interne* 2006 ; **27**:S11-S13.
- 5 Abramovich C.M, Prayson R.A, McMahon JT, Cohen B.H. Ultrastructural examination of the axillary skin biopsy in the diagnosis of metabolic diseases. *Hum Pathol* 2001 ; **32**:649-655.
- 6 Gebhart W. Heritable metabolic storage dis-

eases. *J Cutan Pathol* 1985 ; **12**:348-357.

- 7 Belloso LM, Lowitt MH. Cutaneous findings in a 51-year-old man with phenylketonuria. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; **49**:S190-192.
- 8 Nova MP, Kaufman M, Halperin A. Scleroderma-like skin indurations in a child with phenylketonuria : a clinicopathologic correlation and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **26**:329-333.
- 9 Podglajen-Wecxsteen O, Delaporte E, Piette F et al. Tyrosinose oculo-cutanée. *Ann Dermatol Venerol* 1993 ; **120**:139-142.
- 10 Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE et al. Painful keratoderma and photophobia : Hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995 ; **126**:266-269.
- 11 Viglizzo GM, Occella C, Bleidl D, Rongioletti F. Richner-Hanhart syndrome (tyrosine-

mia II) : early diagnosis of an incomplete presentation with unusual findings. *Pediatr Dermatol* 2006 ; **23**:259-261.

- 12 Madan V, Gupta U. Tyrosinaemia type II with diffuse plantar keratoderma and self-mutilation. *Clin Exp Dermatol* 2005 ; **31**:54-56.
- 13 Vijaikumar M, Thappa DM, Srikanth S, Iaffe IA. Alkaptonuric ochronosis presenting as palmoplantar pigmentation. *Clin Exp Dermatol* 2000 ; **25**:305-307.
- 14 Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002 ; **347**:2111-2121.
- 15 Bongiorno MR, Arico M. Exogenous ochronosis and striae atrophicae following the use of bleaching creams. *Int J Dermatol* 2005 ; **44**: 112-115.
- 16 Suwannarat P, Phornphutkul C, Bernardini



- I *et al.* Minocycline-induced hyperpigmentation masquerading as alkaptonuria in individuals with joint pain. *Arthritis Rheum* 2004; **50**:3698-3701.
- 17** Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis : review of the literature. *Rheumatol Int* 2005; **25**: 81-85.
- 18** Kobak AC, Oder G, Kobak S *et al.* Ochronotic arthropathy : disappearance of alkaptonuria after liver transplantation for hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Rheumatol* 2005; **11**:323-325.
- 19** Ducros V, Rousset J, Garambois K *et al.* Hyperhomocystéinémie sévère révélant une homocystinurie chez deux jeunes adultes présentant un phénotype peu marqué. *Rev Med Interne* 2006; **27**:140-143.
- 20** Gibson EG, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; **40**:279-281.
- 21** Refsum H, Smith AD, Ueland PM *et al.* Facts and recommendations about total homocysteine determinations : an expert opinion. *Clin Chemistry* 2004; **50**:3-32.
- 22** Lee JY, Chang SE, Suh CW *et al.* A case of acrodermatitis enteropathica-like dermatosis caused by ornithine transcarbamylase deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**:965-967.
- 23** Bonafe JL, Pieraggi MT, Abravanel M *et al.* Skin, hair and nail changes in a case of citrullinemia with late manifestation. *Dermatologica* 1984; **168**:213-218.
- 24** Goldblum OM, Brusilow SW, Maldonado YA, Farmer ER. Neonatal citrullinemia associated with cutaneous manifestations and arginine deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1986; **14**: 321-326.
- 25** Puzenat E, Durbise E, Fromentin C *et al.* Pseudo acrodermatite entéropathique par carence alimentaire en isoleucine chez un nourrisson atteint de leucine. *Ann Dermatol Venerol* 2004; **131**:801-804.
- 26** Bodemer C, De Prost Y, Bachollet B *et al.* Cutaneous manifestations of methylmalonic and propionic acidemia : a description based on 38 cases. *Br J Dermatol* 1994; **131**:93-98.
- 27** Inamadar AC, Palit A. Peeling skin syndrome with aminoaciduria. *Pediatr Dermatol* 2005; **22**:314-316.
- 28** Kamoun P, Aral B, Saudubray JM. A new inherited metabolic disease : delta 1 pyrroline 5 carboxylate synthetase deficiency. *Bull Acad Nat Med* 1998; **182**:131-139.
- 29** Bissonnette R, Friedmann D, Giroux JM *et al.* Prolidase deficiency : A multisystemic hereditary disorder. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**: 818-821.
- 30** Lopes I, Marques L, Neves E *et al.* Prolidase deficiency with hyperimmunoglobulin E : A case report. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; **13**: 140-142.
- 31** Dyne K, Zanaboni G, Bertazzoni M *et al.* Mild, late-onset prolidase deficiency : another Italian case. *Br J Dermatol* 2001; **144**:635-636.
- 32** Jemec GB, Moe AT. Topical treatment of skin ulcers in prolidase deficiency. *Pediatr Dermatol* 1996; **13**:58-60.
- 33** Yasuda K, Ogata K, Kariya K *et al.* Corticosteroid treatment of prolidase deficiency skin lesions by inhibiting iminodipeptide-primed neutrophil superoxide generation. *Br J Dermatol* 1999; **141**:846-851.
- 34** Monafó V, Marseglia GL, Maghnie M *et al.* Transient beneficial effect of GH replacement therapy and topical GH application on skin ulcers in a boy with prolidase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2000; **17**:227-230.
- 35** Lupi A, Casado B, Soli M *et al.* Therapeutic apheresis exchange in two patients with prolidase deficiency. *Br J Dermatol* 2002; **147**:1237-1240.
- 36** Perugini P, Hassan K, Genta I *et al.* Intracellular delivery of liposome-encapsulated prolidase in cultured fibroblasts from prolidase-deficient patients. *J Control Release* 2005; **102**: 181-190.
- 37** Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria : the fish malodor syndrome. New directions in pharmacogenetics and ecogenetics. *Drug Metab Dispos* 2001; **29**:517-521.
- 38** Eugene M. [Diagnosis of « fish odor syndrome » by urine nuclear magnetic resonance proton spectrometry]. *Ann Dermatol Venerol* 1998; **125**:210-212.
- 39** Moolenaar SH, Poggi-Bach J, Engelke UF *et al.* Defect in dimethylglycine dehydrogenase, a new inborn error of metabolism : NMR spectroscopy study. *Clin Chem* 1999; **45**:459-464.
- 40** Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt E. Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis : case report and review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; **19**:487-490.
- 41** Bazex J, Bayle P, Albes B. Le déficit en alpha-1-antitrypsine. Place au sein des états pathologiques cutanés. *Bull Acad Natl Med* 2002; **186**: 1479-1487.
- 42** Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS *et al.* Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin). *Br J Dermatol* 2002; **147**:1258-1261.
- 43** Kraut JA, Sachs G. Hartnup disorder : unraveling the mystery. *Trends Pharmacol Sci* 2005; **26**:53-55.
- 44** Dereure O. La maladie de Hartnup est liée à des mutations du gène *SLC6A19* qui code pour un transporteur d'acides aminés analogue de BOAT1. *Ann Dermatol Venerol* 2005; **132**:726.
- 45** Scriver CR, Mahon B, Levy HL *et al.* The Hartnup phenotype : Mendelian transport disorder, multifactorial disease. *Am J Hum Genet* 1987; **40**:401-412.
- 46** Wolf B. Biotinidase : its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem* 2005; **16**:441-445.
- 47** Seymons K, De Moor A, De Reve H, Lambert J. Dermatologic signs of biotin deficiency leading to the diagnosis of multiple carboxylase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2004; **21**:231-235.
- 48** Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T *et al.* Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol* 2005; **32**:256-261.
- 49** Hendriks CJ, Preece MA, Chakrapani A. Successful pregnancy in a treated patient with biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2005; **28**:791-792.
- 50** Sultan Al-Khenaizan, Vitale P. Vitamin D-dependent rickets type II with alopecia : two case reports and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003; **42**:682-685.
- 51** Bergman R, Schein-Goldshmid R, Hochberg Z *et al.* The alopecias associated with vitamin D-dependent rickets type IIA and with hairless gene mutations. *Arch Dermatol* 2005; **141**:343-351.
- 52** Adams PC, Deugnier Y, Moirand R *et al.* The relationship between iron overload, clinical symptoms and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; **25**: 162-166.
- 53** Chevrant-Breton J. Cutaneous manifestations of hemochromatosis. In Barton JC, Edwards CQ. Hemochromatosis Genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Cambridge University Press edit. 2000.
- 54** Stölzel U, Köstler E, Schuppan D *et al.* Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 2003; **139**:309-313.
- 55** Borm B, Moller LB, Hausser I *et al.* Variable clinical expression of an identical mutation in the ATP7A gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family. *J Pediatr* 2004; **145**:119-121.
- 56** Gu YH, Kodama H, Shiga K *et al.* A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003 : incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2005; **28**: 473-478.
- 57** Sheela SR, Latha M, Liu P *et al.* Copper-replacement treatment for symptomatic Menkes disease : ethical considerations. *Clin Genet* 2005; **68**:278-283.



- 58 Chappuis P, Bost M, Misrahi M *et al.* Wilson disease : clinical and biological aspects. *Ann Biol Clin* 2005 ; **63**:457-466.
- 59 Iosumi K, Nakagawa H, Tamaki K. Penicillamine-induced degenerative dermatoses : report of case and brief review of such dermatosis. *J Dermatol* 1997 ; **24**:458-465.
- 60 Dreno B, Vandermeeren MA, Rigou V. Zinc et peau. *Ann Dermatol Venerol* 1988 ; **115**:741-746.
- 61 Kury S, Bézieau S, Moisan JP. [Molecular bases of acrodermatitis enteropathica]. *Med Sci (Paris)* 2004 ; **20**:1070-1072.
- 62 Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol Genet Metabol* 2005 ; **86**: 25-33.
- 63 Cauwels RGEC, Martens LC. Self-mutilation behaviour in Lesch-Nyhan syndrome. *J Oral Pathol Med* 2005 ; **34**:573-575.
- 64 Rosen FS, Davis AE. Deficiencies of C1 inhibitor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 ; **19**:251-261.
- 65 Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE *et al.* Hereditary and acquired angioedema : problems and progress : proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; **114**: S51-131.
- 66 Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Deficit en protéines du complément en pathologie humaine. *Presse Med* 2006 ; **35**:861-870.
- 67 Johnson G, Truedsson L, Sturfelt G *et al.* Hereditary C2 deficiency in Sweden : frequent occurrence of invasive infection atherosclerosis and rheumatic disease. *Medicine* 2005 ; **84**:23-24.
- 68 Bodemer C, Rotig A, Rustin P *et al.* Hair and skin disorders as signs of mitochondrial disease. *Pediatrics* 1999 ; **103**:428-433.
- 69 Morice F, Léauté-Labrèze C. Syndrome de Sjögren-Larsson. *Ann Dermatol Venerol* 2006 ; **133**:83-90.
- 70 Saxena VR, Mina R, Moallem HJ *et al.* Systemic lupus erythematosus in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 ; **25**:668-671.
- 71 Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities in inherited haemolytic syndromes. *Eur J Clin Invest* 2002 ; **32**:640-642.
- 72 Zargari O, Kimyai-Asadi A, Jafroodi M. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with intermediate thalassemia. *Pediatr Dermatol* 2004 ; **21**:633-635.
- 73 Giraldi S, Abbage KT, Marinoni LP *et al.* Leg ulcer in hereditary spherocytosis. *Pediatr Dermatol* 2003 ; **20**:427-428.
- 74 Leverkus M, Schwaaf A, Brocker EB, Runger TM. Recurrent hemolysis-associated pseudoerysipelas of the lower legs in a patient with congenital spherocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **51**:1019-1023.
- 75 Ochs HD, Trasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; **117**: 725-738.
- 76 Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome : a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res* 2006 ; **19**:19-42.
- 77 Nurden AT. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2005 ; **3**:1773-1782.
- 78 Wanders RJ. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders : a review. *Am J Med Genet A* 2004 ; **126**:355-375.
- 79 Saurat JH, Itin P. Peroxisome disorders and cutaneous manifestations. *Dermatology* 1994 ; **188**:1-2.
- 80 Papini M, Calandra P, Calvieri S *et al.* Adrenoleucodystrophy : dermatological findings and skin surface lipid study. *Dermatology* 1994 ; **188**:25-27.
- 81 Hochner I, Blikle JF, Brogard JM. La maladie de Refsum. *Rev Med Interne* 1996 ; **17**:391-398.
- 82 Milliner DS. The primary hyperoxalurias : an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* 2005 ; **25**:154-160.
- 83 Takenaka H, Yasuno H, Fukuda T *et al.* Widespread cutaneous oxalosis in a patient with primary hyperoxaluria. *Br J Dermatol* 2003 ; **149**:1075.
- 84 Goth L, Rass P, Pay A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn* 2004 ; **8**:141-149.
- 85 Rogler G, Trumbach B, Klima B, Lackner KJ, Schmitz G. HDL-mediated efflux of intracellular cholesterol is impaired in fibroblasts from Tangier disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; **15**:683-690.
- 86 Alam M, Garzon MC, Salen G, Starc TJ. Tuberous xanthomas in sitosterolemia. *Pediatr Dermatol* 2000 ; **17**:447-449.
- 87 Grateau G. Fièvres récurrentes héréditaires. *Bull Acad Natl Med* 2005 ; **189**:1235-1246.
- 88 Cartier H, Guillet MH, Lemoigne E *et al.* Syndrome hyper-IgD ou pseudo-maladie périodique : manifestations cutanées dans 3 observations. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; **123**:314-321.
- 89 DiPreta EA, Smith KJ, Skelton H. Cholesterol metabolism defect associated with Conradi-Hunerman-Happle syndrome. *Int J Dermatol* 2000 ; **39**:846-850.
- 90 Happle R. X-chromosome inactivation : role in skin disease expression. *Acta Paediatr Suppl* 2006 ; **95**:16-23.
- 91 Lefevre C, Jobard F, Caux F *et al.* Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet* 2001 ; **69**:1002-1012.
- 92 Richard G. Molecular genetics of the ichthyoses. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004 ; **131**:32-44.
- 93 Kaassis C, Ginies JL, Berthelot J, Verret JL. Le syndrome de Dorfman-Chanarin. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; **125**:317-319.
- 94 Pujol RM, Gilaberte M, Toll A *et al.* Erythrokeratoderma variabilis-like ichthyosis in Chanarin-Dorfman syndrome. *Br J Dermatol* 2005 ; **153**:838-841.
- 95 Reed MJ, Purohit A, Woo LW *et al.* Steroid sulfatase : molecular biology, regulation, and inhibition. *Endocr Rev* 2005 ; **26**:171-202.
- 96 Hernandez-Martin A, Gonzalez-Sarmiento R, De Unamuno P. X. Linked ichthyosis : an update. *Br J Dermatol* 1999 ; **141**:617-627.
- 97 Vabres P, Sevin C, Amor JC *et al.* Manifestations cutanées d'un déficit de la glycosylation des protéines, le CDG (Carbohydrate Deficient Glycoprotein) Syndrome de type I. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; **125**:715-716.
- 98 Dyer Jon A, Winters Cleome J, Sarah L *et al.* Cutaneous findings in congenital disorders of glycosylation : The hanging fat sign. *Pediatr Dermatol* 2005 ; **22**:457-460.
- 99 Silengo M, Valenzise M, Pagliardini S, Spada M. Hair changes in congenital disorders of glycosylation (CDG type 1). *Eur J Pediatr* 2003 ; **162**:114-115.
- 100 Sun L, Eklund EA, Van Hove JL *et al.* Clinical and molecular characterization of the first adult congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ic patient. *Am J Med Genet A* 2005 ; **137**:22-26.
- 101 Hanson M, Lupski JR, Hicks J, Metry D. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease : clinical features and hypotheses regarding pathogenesis. *Arch Dermatol* 2003 ; **139**:916-920.
- 102 Rybojad M, Moraillon L, Ogier de Baulny H *et al.* Tache mongolique étendue révélant une maladie de Hurler. *Ann Dermatol Venerol* 1999 ; **126**:35-37.
- 103 Vallance H, Chaba T, Clarke L, Taylor G. Pseudo-lysosomal storage disease caused by EMLA cream. *J Inher Metab Dis* 2004 ; **27**: 507-511.
- 104 Schiro JA, Mallory SB, Demmer L *et al.* Grouped papules in Hurler-Scheie syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; **35**:868-870.
- 105 Thappa DM, Singh A, Jaisankar TJ *et al.* Pebbling of the skin : a marker of Hunter's syndrome. *Pediatr Dermatol* 1998 ; **15**:370-373.

- 106** Ochiai T, Ito K, Okada T *et al.* Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 2003 ; **148**:1173-1178.
- 107** Ito K, Ochiai T, Suzuli H *et al.* The effect of haematopoietic stem cell transplant on papules with « pebbly » appearance in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 2004 ; **15**:207-211.
- 108** Germain P. La maladie de Fabry : de la découverte des lysosomes à l'avènement de la thérapie. *Med Sci (Paris)* 2005 ; **21**:5-6.
- 109** Mehta A, Ricci R, Widmer U *et al.* Fabry disease defined : baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004 ; **34**:236-242.
- 110** Eng CM, Germain DP, Banikazemi M *et al.* Fabry disease : guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006 ; **8**:539-548.
- 111** Chevrant-Breton J, Laudren A, Mazéas D *et al.* Maladie de Fabry : Lymphoedème et acro-pathie ulcéro-mutilante : un cas. *Ann Dermatol Venerol* 1981 ; **108**:899-902.
- 112** Germain D. Thérapies enzymatiques substitutives des maladies lysosomales. *Med Sci (Paris)* 2005 ; **21**:77-83.
- 113** Moritomo H, Nakase T, Maeda K *et al.* Surgical treatment of hand disorders in Farber's Disease : A case report. *J Hand Surg* 2002 ; **27A**:503-507.
- 114** Zappatini-Tommasi L, Dumontel C, Guibaud P, Girod C. Farber disease : an ultrastructural study. Report of a case and review of the literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992 ; **420**:281-290.
- 115** Salo MK, Karikoski R, Hallstrom M *et al.* Farber Disease diagnosed after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 ; **36**:274-277.
- 116** Bloch LD, Matsumoto FY, Belda W *et al.* Dermal melanocytosis associated with GM1-Gangliosidosis Type 1. *Acta Derm Venereol* 2006 ; **86**:156-158.
- 117** Tayebi N, Stone DL, Sidransky E. Type 2 gaucher disease : an expanding phenotype. *Mol Genet Metab* 1999 ; **68**:209-219.
- 118** Stirnemann J, Belmatoug N. [Adult Gaucher disease]. *Rev Med Interne* 2001 ; **22**(Suppl3):374s-383s.
- 119** Fleming C, Rennie A, Fallowfield M, Mc Henry PM. Cutaneous manifestations of fucosidosis. *Br J Dermatol* 1997 ; **136**:594-597.
- 120** Kanitakis J, Allombert C, Doeblin B *et al.* Fucosidosis with angiokeratoma. Immunohistochemical and electronmicroscopic study of a new case and literature review. *J Cutan Pathol* 2005 ; **32**:506-511.
- 121** Rodriguez-Serna M, Botella-Estrada R, Chabas A *et al.* Angiokeratoma corporis diffusum associated with beta-mannosidase deficiency. *Arch Dermatol* 1996 ; **132**:1219-1222.
- 122** Suzuki N, Konohana I, Fukushige T, Kan-zaki T. Beta-mannosidosis with angiokeratoma corporis diffusum. *J Dermatol* 2004 ; **31**:931-935.
- 123** Nobeyama Y, Honda M, Niimura M. A case of galactosialidosis. *Br J Dermatol* 2003 ; **149**:405-409.
- 124** Vargas-Diez E, Chabas A, Coll MJ *et al.* Angiokeratoma corporis diffusum in a Spanish patient with aspartylglucosaminuria. *Br J Dermatol* 2002 ; **147**:760-764.
- 125** Kodama K, Kobayashi, H, Abe A *et al.* A new case of  $\alpha$ -N-cetyl-galactosaminidase deficiency with angiokeratoma corporis diffusum, with Ménière's syndrome and without mental retardation. *Br J Dermatol* 2001 ; **144**:363-368.
- 126** Calzavara-Pinton P, Colombi M, Carlino A *et al.* Angiokeratoma corporis diffusum and arteriovenous fistulas with dominant transmission in the absence of metabolic disorders. *Arch Dermatol* 1995 ; **131**:57-62.
- 127** Kelly B, Kelly E. Angiokeratoma corporis diffusum in a patient with no recognizable enzyme abnormalities. *Arch Dermatol* 2006 ; **142**:615-618.
- 128** Guillet G, Sassolas B, Fromentoux S *et al.* Skin storage of cystine and premature skin ageing in cystinosis. *Lancet* 1998 ; **352**:1444-1445.
- 129** Konstantinov K, Kabakchiev P, Karchev T *et al.* Lipoid proteinosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **27**:293-297.
- 130** Stavrianes N, Karpouzis A, Vamvassakis E *et al.* Hyalinose cutanéomuqueuse : trois cas. *Ann Dermatol Venerol* 1997 ; **124**:171-175.
- 131** Desmet S, Devos SA, Chan I *et al.* Clinical and molecular abnormalities in lipoid proteinosis. *Eur J Dermatol* 2005 ; **15**:344-346.
- 132** Sellami D, Masmoudi A, Turki H *et al.* Manifestations ophtalmologiques de la hyalinose cutanéomuqueuse. *Presse Med* 2006 ; **35**:796-798.
- 133** Mirancea N, Hausser I, Beck R *et al.* Vascular anomalies in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae) : basement membrane components and ultrastructure. *J Dermatol Sci* 2006 ; **42**:231-239.
- 134** Hashimoto K, Su WP, Wang PW, Eto H. Late onset hyalinosis cutis et mucosae. *J Dermatol* 2000 ; **27**:425-433.
- 135** Brajac I, Kastelan M, Gruber F, Peris Z. Hyalinosis cutis et mucosae : a 30-year follow-up of a female patient. *Eur J Dermatol* 2004 ; **14**:310-313.
- 136** Bannerot H, Aubin F, Tropet Y *et al.* Protéinose lipoïde : importance de la dermabrasion. À propos d'un cas. *Ann Chir Plast Esthet* 1998 ; **43**:78-81.

# 43

## Porphyries cutanées

Didier Bessis, Myriam Marque, Olivier Dereure

### Classification des porphyries 43-2

#### Porphyrie cutanée tardive 43-2

Épidémiologie 43-2

Classification physiopathogénique 43-2

Facteurs étiopathogéniques 43-4

Aspects cliniques 43-5

Histologie 43-6

Diagnostic différentiel 43-6

Diagnostic biologique 43-7

Associations pathologiques 43-8

Traitement 43-8

### Autres porphyries non aiguës 43-10

Protoporphyrine érythropoïétique 43-10

Porphyrie érythropoïétique congénitale 43-11

### Porphyries aiguës 43-12

Porphyrie variegata 43-13

Coproporphyrine héréditaire 43-13

### Références 43-13

Les porphyries représentent un groupe de maladies métaboliques rares, liées à des altérations de la voie métabolique qui conduit à la synthèse de l'hème. Celle-ci s'effectue dans chaque cellule humaine et est indispensable à de nombreuses voies métaboliques de l'organisme. Elle se déroule principalement dans les cellules érythrocytaires (85 %) assurant la formation de l'hémoglobine, le reste de cette synthèse s'effectuant dans le foie, majoritairement pour la formation des différents cytochromes<sup>1</sup>. La première enzyme de la voie de synthèse de l'hème est l'acide δ-aminolévulinique synthétase (ALA-synthétase) qui catalyse la combinaison de la glycine et du succinyl-co-enzyme A pour former l'acide δ-aminolévulinique. Au cours des autres étapes, six enzymes catalysent la formation et la tétramérisation du porphobilinogène en protoporphyrine IX. La dernière étape, mitochondriale, consiste en l'insertion d'un atome de fer à l'état ferreux Fe<sup>++</sup>, sous l'action de la ferrochélatase, pour former l'hème (fig. 43.1). Le déficit d'une des sept enzymes impliquées dans cette voie conduit à une production excessive et mesurable de métabolites intermédiaires, les porphyrines, ou bien de leurs précurseurs (protoporphyrines, acide delta-aminolévulinique, porphobilinogène, coproporphyrines), à l'origine des manifestations cliniques pathologiques. Les porphyrines sont des substances de structure cyclique, constituées de quatre noyaux pyrroliques reliés par des groupements méthyniques (fig. 43.2). Le terme de *porphyrine* et de *porphyrie* dérive du grec *porphyros*, « pourpres », en raison de la propriété de ces substances d'émettre une fluorescence rouge lorsqu'elles sont irradiées par une lumière ultraviolette de longueur d'onde de 400-410 nm (bande de Soret). Les lésions cutanées in-

duites par les porphyrines sont essentiellement liées à une réaction photodynamique oxygène-dépendante. L'absorption d'énergie photonique par une molécule de porphyrine, possible de par sa configuration électronique, la fait passer d'un état stable à un état instable. Le retour à un état stable passe par un transfert d'énergie sur une molécule d'oxygène et la production secondaire d'oxygène singulet, puissant agent oxydant. Ce dernier provoque une peroxydation et une perte de fonction des membranes cellulaires cytoplasmiques et des organelles riches en lipides puis une cytolysse aiguë. La cible première de cette réaction photodynamique se situe au niveau de la paroi vasculaire des vaisseaux du derme superficiel comme en témoigne l'épaississement des parois vasculaires. L'activation de la voie classique du complément et d'autres médiateurs inflammatoires (par exemple l'histamine via une activation mastocytaire) rend compte également des altérations de la membrane basale et de la fragilité cutanée induite.

Les porphyries sont des maladies héréditaires monogéniques de transmission mendélienne, le plus souvent autosomiques dominantes avec une pénétrance incomplète, causées par des mutations hétérozygotes des gènes spécifiques (tableau 43.1). Cependant, une transmission autosomique récessive est possible. De même, la forme acquise ou sporadique de porphyrie cutanée tardive doit être différenciée de la forme héréditaire. La plupart des mutations des gènes impliqués au cours des porphyries sont à l'origine d'une perte de fonction de la protéine spécifique, mais l'activité enzymatique résiduelle liée à la persistance de l'allèle normal permet le plus souvent de maintenir une synthèse suffisante de l'hème.



Tableau 43.1 Classification des porphyries et caractéristiques génétiques

| Porphyries aiguës                                                                              | Enzyme déficiente                       | Gène (symbole) et locus | Transmission               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Porphyrie aiguë intermittente                                                                  | Porphobilinogène déaminase              | PBGD, 11q23.3           | AD                         |
| Porphyrie variegata                                                                            | Protoporphyrinogène oxydase             | PPOX, 3q12              | AD                         |
| Coproporphyrémie héréditaire                                                                   | Coproporphyrinogène oxydase             | CPOX, 1p34              | AD                         |
| Porphyrie par déficit en ALA-déshydratase                                                      | Acide delta-aminolévulinique synthétase | ALAD, 9q34              | AR                         |
| Porphyries non aiguës                                                                          | Enzyme déficiente                       | Gène (symbole) et locus | Transmission               |
| Porphyrie cutanée tardive                                                                      | Uroporphyrinogène décarboxylase         | UROD, 1p34              | AD (20 %) ou acquis (80 %) |
| Protoporphyrémie érythroïdétique                                                               | Ferrochélatase                          | FECH, 18q21.3           | AD (rarement AR)           |
| Porphyrie érythroïdétique congénitale                                                          | Uroporphyrinogène III cosynthétase      | UROS, 10q25.2-q26.3     | AR                         |
| AD : autosomique dominante    AR : autosomique récessive    ALA : acide delta-aminolévulinique |                                         |                         |                            |

Classification des porphyries

La classification initiale des porphyries reposait sur le siège de l'organe atteint et distinguait les porphyries hépatiques des formes érythroïdétiques (moelle osseuse) ou mixtes hépatoérythroïdétiques. Sur un plan dermatologique, cette classification peut s'établir de façon pratique en fonction de la présence ou non de signes cutanés (tableau 43.2). D'une façon plus générale et préférable, il est actuellement classique de distinguer les porphyries non aiguës des formes dites aiguës en raison d'un risque de « crise aiguë » marqué par des manifestations cliniques potentiellement sévères digestives, neurologiques et psychiatriques (tableau 43.1).

Porphyrie cutanée tardive

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une maladie métabolique liée à un défaut enzymatique hépatique (dans sa forme sporadique) ou hépato-érythrocytaire (dans la forme dite familiale) à expression cutanée dominante. Son incidence semble en augmentation progressive dans les pays occidentaux pour des raisons probablement liées à la fréquence croissante de certains facteurs ou cofacteurs étiologiques, notamment viraux.

Tableau 43.2 Classification dermatologique des porphyries

| Porphyries cutanées                   | Porphyries non cutanées             |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Porphyrie cutanée tardive             | Porphyrie aiguë intermittente       |
| Porphyrie hépatoérythroïdétique       | Porphyrie par déficit en acide      |
| Porphyrie variegata                   | delta-aminolévulinique-déshydratase |
| Protoporphyrémie érythroïdétique      |                                     |
| Coproporphyrémie héréditaire          |                                     |
| Porphyrie érythroïdétique congénitale |                                     |

Épidémiologie

Peu d'études sont disponibles concernant la fréquence réelle de la PCT qui reste de loin la plus fréquente des porphyries. De plus, certaines études utilisent comme critère diagnostique l'excrétion urinaire de porphyrines, ce qui rend difficile le calcul d'une incidence et surévalue la fréquence de la maladie si celle-ci est définie par la présence de lésions cliniques. Cette dernière définition paraît préférable à celle de maladie « infraclinique » assez floue et variable selon les normes de laboratoires. La PCT semble de répartition mondiale mais avec des prévalences variables selon les pays, allant par exemple de 1/2 000 en Espagne à 1/25 000 aux États-Unis. Ces chiffres sont probablement sous-évalués par absence de diagnostic, notamment dans les formes sporadiques qui peuvent régresser spontanément, et difficilement comparables en raison des différences sur le mode de recueil des données. Les taux d'incidence ne sont en revanche pas disponibles sur de grandes séries. En France, dans la région Languedoc-Roussillon, une étude a permis de recenser 118 nouveaux cas entre 1975 et 1996<sup>2</sup>. Enfin, si l'on tenait compte des chiffres d'excrétion urinaire des porphyrines, la prévalence de la maladie pourrait atteindre 1,24 cas/1 000 habitants à Madrid, ce qui est très supérieur à la fréquence « clinique »<sup>3</sup>. Si les chiffres absolus sont sujets à caution, les variations relatives de fréquence sont plus faciles à observer et il semble que la fréquence de l'affection soit en hausse continue depuis le début des années 1990. Le développement de certaines pandémies virales (VIH et surtout hépatite C) pourrait expliquer cette tendance, de même qu'un meilleur recueil de données ou une amélioration du diagnostic.

Classification physiopathogénique

Le déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase (UPG), responsable de l'accumulation des uroporphyrines, est connu depuis presque 25 ans, mais les mécanismes biochimiques de ce déficit ne sont pas encore entièrement élucidés. Il s'agit en effet d'une enzyme complexe, fragile, qui fonctionne essentiellement dans le foie et les érythrocytes médullaires et dont l'activité peut être per-

⑦ PCT porphyrie cutanée tardive • UPG uroporphyrinogène décarboxylase



### Facteurs étiopathogéniques

Ils sont multiples et souvent associés en une sorte de combinatoire à effet additif dont l'effet final est de réduire l'activité de l'UPG jusqu'au point où l'accumulation des métabolites d'amont deviendra symptomatique. Ils peuvent être séparés en deux catégories, intrinsèques et extrinsèques.

**Facteurs intrinsèques** Ils sont les modifications de structure de l'UPG liées aux mutations géniques, retrouvées dans les types II et III mais pas dans le type I. Une quarantaine de mutations du gène, très diverses selon les familles (mutations « privées ») ont été décrites : mutations faux-sens de codons-clés pour l'activité enzymatique, mutations non-sens, déplacements du cadre de lecture avec apparition d'un codon-stop prématuré ou encore délétions, avec apparition d'une protéine tronquée et/ou très remaniée. Dans tous les cas, l'activité enzymatique résiduelle n'est que de 50 % de la normale par haplo-insuffisance. Elle peut être suffisante, mais prédispose à l'apparition des signes cliniques en cas de facteurs extrinsèques surajoutés, même mineurs.

**Facteurs extrinsèques** Seuls en cause dans la forme sporadique et souvent présents à titre de facteurs associés dans les formes familiales (types II et III), ils sont de trois types principaux.

La *surcharge en fer* joue un rôle essentiel, reconnu par tous les auteurs<sup>4</sup>. Plus ou moins importante, elle manque rarement sur les biopsies de foie de malades atteints de PCT. Elle est en revanche plus inconstamment mise en évidence si on se réfère aux moyens indirects que sont les dosages de la ferritine et du fer sérique, qui ne reflètent que de façon très infidèle la situation hépatique réelle. Cette surcharge est d'origine discutée et son rôle physiopathologique est toujours débattu. Elle pourrait être d'origine externe, notamment associée à l'intoxication éthylique en raison du fer présent dans le vin, ou associée à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), conséquence non spécifique des lésions des hépatocytes. Surtout, le rôle d'anomalies intrinsèques du métabolisme du fer a été récemment souligné. En effet, des mutations du gène dénommé *HFE*, directement impliquées dans la physiopathologie de l'hémochromatose génétique, ont été mises en évidence de façon assez fréquente chez les patients atteints de PCT sporadique, avec des chiffres et un spectre mutationnel qui varient selon les études et l'origine géographiques des patients<sup>5,6</sup>. La mutation Cys282Tyr (C282Y), la plus délétère pour la fonction de la molécule, est présente à l'état hétéro- voire homozygote et est surtout présente chez les patients d'origine nordique, tandis que His63Asp (H63D) est souvent mise en évidence à l'état homozygote chez les patients d'origine méditerranéenne<sup>7</sup> (la mutation hétérozygote est très probablement sans conséquence fonctionnelle). Une étude américaine portant sur 70 PCT a mis en évidence la mutation C282Y chez 42 % des malades (15 % d'homozygotes) et la mutation H63D chez 31 % (8 % d'homozygotes)<sup>8</sup> ; ces résultats ont été confirmés sur une large étude du gène *HFE* portant sur 87 malades mettant en évidence 34 % de mutations C282Y (19 % d'homozygotes)<sup>9</sup>. En France, deux études prospectives régionales de 36 PCT (Languedoc-Roussillon)

et 56 PCT (Rhône-Alpes) notent la présence de mutation hétérozygote C282Y respectivement dans 20 % et 30 % des cas, sans mutation homozygote et la mutation homozygote H63D respectivement chez 13,3 % et 7 % des malades<sup>10,11</sup>. Ces différentes mutations sont très probablement responsables de modification de l'activité de la protéine HFE. La fonction de cette dernière est encore controversée, mais elle semble jouer un rôle clé dans l'absorption et/ou la captation du fer, notamment par les hépatocytes, en interagissant avec le récepteur membranaire à la transferrine. Il est tout à fait concevable que d'autres éléments impliqués dans le métabolisme du fer (hepcidine, hémoujuvéline, récepteur de la transferrine de type 2) soient anormaux dans la PCT, notamment dans les cas où la protéine HFE est normale<sup>12</sup>.

Le rôle de l'excès de fer dans la physiopathologie de la PCT est encore mal compris ; il semble qu'il favorise la génération d'espèces réactives de l'oxygène qui inhibent directement ou indirectement l'UPG, notamment en oxydant l'uroporphyrinogène en uroporphyrine ; cette dernière, qui n'est pas un substrat de l'UPG, peut inhiber l'activité de cette enzyme et peut cristalliser dans l'hépatocyte. Le fer à l'état ferreux Fe<sup>2+</sup> pourrait directement favoriser cette oxydation. Enfin, l'hépatosidérose n'est sans doute pas suffisante à elle seule pour déclencher la maladie puisque la PCT n'est pas particulièrement fréquente en cas d'hémochromatose génétique et le rôle de cofacteurs est donc essentiel. Les virus jouent également un rôle majeur. Le VHC a sans conteste le rôle le plus déterminant puisqu'il est présent chez 10 à 91 % des patients en fonction de leur origine géographique. Une récente méta-analyse des études de l'association virus VHC-PCT concluait à une prévalence moyenne de 57 % d'infection virale à VHC au cours de la forme sporadique et de 26 % au cours de la forme familiale<sup>12</sup>. Les chiffres les plus élevés s'observent en Europe du Sud, en particulier en Espagne (69-91 %) et en Italie (53-91 %). En France, les taux de prévalence varient de 21 % à 76 %<sup>13-15</sup>. Cette variation de prévalence, croissante selon un gradient nord-sud, ne semble pas expliquée par l'épidémiologie générale du VHC. D'autres facteurs ont été incriminés : biais de recrutement, facteurs environnementaux comme l'irradiation solaire et implication des différents types de génotypes du VHC<sup>16</sup>. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une infection active avec expression de l'ARN viral et élévation des transaminases. Les patients infectés par le VHC sont significativement plus jeunes que les autres, ce qui suggère que l'infection joue un rôle direct dans la physiopathologie de la maladie, d'autant plus que les manifestations cliniques peuvent s'amender très nettement quand l'hépatite virale est traitée par interféron. Toutefois, si le lien épidémiologique est incontestable, ce mécanisme physiopathologique reste mal expliqué<sup>17</sup> : rôle dans la surcharge hépatocyttaire en fer ? effet cytotoxique associé à celui de l'alcool ? effet cytopathogène propre ? interaction directe avec le métabolisme des porphyrines, suggéré par une élévation de l'excrétion urinaire des porphyrines chez les patients infectés « tout-venant » ? facteurs associés dont le VHC ne serait qu'un marqueur ? rôle de phénomènes auto-



immuns ? Il est intéressant à noter que la prévalence de la PCT au cours de l'infection par le virus VHC est estimée entre 1 et 5 %. Le rôle du VIH est beaucoup plus controversé puisque beaucoup de patients sont co-infectés par le VHC et sont également soumis à des facteurs toxiques multiples (alcool, psychotropes, traitements antirétroviraux, drogues). Il faut noter toutefois l'existence de modifications de l'excrétion urinaire de porphyrines chez les patients VIH<sup>+</sup> indemnes de manifestations cliniques, qu'ils soient ou non infectés par le VHC. L'implication du virus de l'hépatite B, en l'absence de recherche systématique du VHC et du VIH, est difficile à affirmer. L'antigénémie Hbs, témoignant d'un portage chronique du VHB, est faible au cours de la PCT, variant de 0 à 18 %. L'intervention d'autres virus des hépatites ou non reste peut-être à découvrir même si le virus de l'hépatite G ne semble pas en cause.

Les *facteurs toxiques* sont très largement dominés, au moins en France, par l'alcoolisme chronique (consommation de plus de 80 g d'alcool-jour), présent dans 50 à 80 % des PCT de type I. Les autres toxiques sont représentés par les médicaments inducteurs ou aggravants (encadré 43.A), avec, au premier plan, les traitements oraux œstrogéniques, que ce soit les contraceptifs ou les traitements substitutifs de la ménopause. Certains toxiques chimiques anecdotiques comme l'hexachlorobenzène (fungicide) et la tétrachlorodibenzo-dioxine sont à l'origine d'épidémies focales de PCT autour des points de pollution chimique par ces produits. Dans tous ces cas, le mécanisme d'inactivation de l'enzyme n'est pas précisément connu : interaction directe spécifique du toxique qui diminue son affinité pour son substrat et/ou son activité ou simple conséquence non spécifique de la lyse des hépatocytes. Une action spécifique semble probable pour l'alcool et la tétrachlorodibenzo-dioxine.

Le rôle d'autres facteurs de susceptibilité, comme la famille des cytochromes hépatiques (CYP) P450 et en particulier la présence d'un polymorphisme de l'iso-enzyme CYP1A2<sup>18</sup> ou d'un éventuel déficit en acide ascorbique<sup>19</sup>, reste controversé.



**Fig. 43.3** Érythème préthoracique témoignant d'une photosensibilité au cours d'une porphyrie cutanée tardive

### Médicaments inducteurs ou aggravants de PCT

#### Hormones

- Œstrogènes et progestatifs
- Androgènes

#### Hypnotiques

- Barbituriques
- Carbamates
- Glutéthimide

#### Analgsiques-antipyrétiques

- Phénacétine et dérivés
- Amidopyrine et dérivés
- Phénylbutazone

#### Anticonvulsivants

- Hydantoïnes
- Oxazolidines diones

#### Antibiotiques et antiseptiques

- Chloramphénicol
- Isoniazide
- Griséfuline
- Sulfamides

#### Psychoanaleptiques

- Imipramine
- Chlordiazepoxide

#### Autres

- Vitamine K
- Métaux (fer, plomb, mercure)
- Alpha-méthyl dopa
- Aniline et dérivés
- Quinine et quinidine

43.A

### Aspects cliniques

Les principaux signes cliniques de la PCT sont dermatologiques. Ils se caractérisent par un prurit initial, fréquent (50 %), prédominant aux zones photo-exposées ; une photosensibilité (fig. 43.3) et une fragilité cutanée à l'origine de lésions vésiculo-bulleuses touchant avec prédilection le dos des mains (fig. 43.4) et le visage et survenant au moindre traumatisme ; une évolution cicatricielle en grains de milium ; une hypertrichose temporo-malaire (fig. 43.5) ; une hyperpigmentation « métallique » cutanée hétérogène, en écla-boussures, des régions périorbitaires et temporo-malaires, à type de pseudo-mélasma en particulier chez la femme ; un état sclérodermiforme situé avec prédilection sur le cou, le décolleté, le visage et le cuir chevelu (fig. 43.6) et survenant chez 30 % des malades après une longue durée d'évolution, parfois compliqué de calcifications dystrophiques. Une alopecie diffuse peut, dans de rares cas, constituer la manifestation clinique initiale. Les signes de dermatose actinique chronique marqués par un vieillissement prématuré, une nuque rhomboïdale (fig. 43.7) et une élastose avec kystes et comédons du visage sont classiques bien que rarement mentionnés.



**Fig. 43.4** Érosions et bulles post-traumatiques du dos des mains, témoignant d'une fragilité cutanée au cours d'une porphyrie cutanée tardive

Diverses manifestations cliniques atypiques trompeuses, isolées, ont été rapportées. Elles étaient cependant toutes caractérisées par leur caractère photodéclenché ou photoaggravé et leur localisation prédominante sur les zones photo-exposées : lésions cutanées lichénoïdes<sup>20</sup>, pigmentations cutanées isolées et diffuses (fig. 43.8) en particulier au cours de l'infection VIH, atteintes cutanées sclérodermiformes étendues<sup>21</sup>, hypertrichose isolée du visage (fig. 43.9)<sup>22</sup>, urticaire solaire<sup>23</sup>, noircissement des cheveux<sup>24</sup>.

#### Histologie

Une lésion bulleuse évocatrice de PCT se caractérise par un décollement sous-épidermique, non inflammatoire, avec un aspect festonné ou non des papilles dermiques (fig. 43.10), un épaississement des parois vasculaires des vaisseaux du derme superficiel, des dépôts de substance hyaline et des dépôts granuleux d'IgG et C3 à la jonction dermo-épidermique épaissie (visible au PAS) en immunofluorescence directe. L'immunofluorescence indirecte est habituellement négative.

#### Diagnostic différentiel

**Autres porphyries** La porphyrie variegata, la coproporphyrémie héréditaire ont un tableau cutané similaire à la PCT, auquel s'ajoutent inconstamment des troubles digestifs, des manifestations neurologiques et parfois cardiovasculaires. Le diagnostic est affirmé par la chromatographie des porphyrines urinaires et fécales.

**Pseudoporphyries cutanées tardives (pseudo-PCT)** Elles se caractérisent par des manifestations cliniques et histologiques similaires à la PCT, mais par définition sans anomalie du métabolisme des porphyrines. À l'inverse des manifestations cliniques de la PCT, l'hypertrichose, l'hyperpigmentation, les modifications sclérodermiformes et les calcifications dystrophiques sont habituellement absentes. Les critères diagnostiques des pseudo-PCT se définissent cliniquement par des lésions cutanées bulleuses et érosives des zones photo-exposées, histologiquement par une atteinte évocatrice de PCT, et par une normalité du taux des porphyrines sériques et urinaires.

La pseudo-PCT des insuffisants rénaux hémodialysés af-



**Fig. 43.5** Hypertrichose et hyperpigmentation hétérogène cutanée temporo-malaire au cours d'une porphyrie cutanée tardive

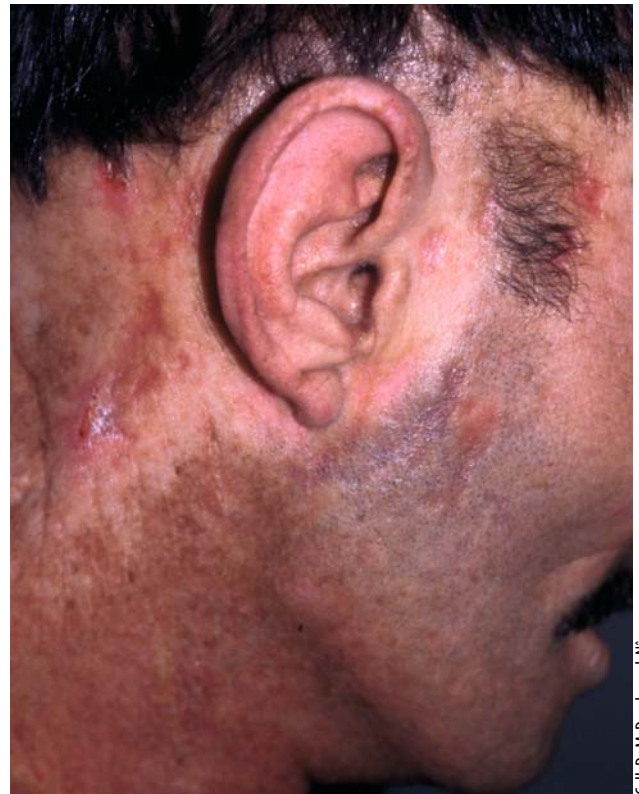


**Fig. 43.6** État sclérodermiforme du scalp, du visage et du cou au cours d'une porphyrie cutanée tardive

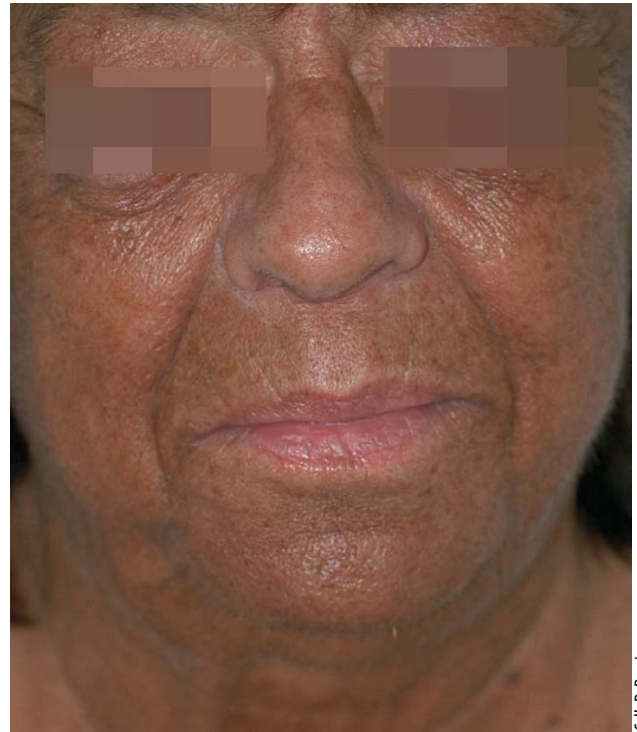
fecte entre 4 à 18 % des dialysés, aussi bien au cours de l'hémodialyse que de la dialyse péritonéale. Elle a été également décrite au cours de l'insuffisance rénale chronique sans suppléance par la dialyse. La difficulté diagnostique tient au fait que le dosage urinaire des porphyrines n'est pas réalisable chez la plupart des malades, rendant indispensable le dosage des porphyrines sanguines et fécales. La cause exacte reste inconnue. L'hydroxyde d'aluminium contenu dans les dialysats, le chlorure de polyvinyle issu





Coll. D. Bessis

**Fig. 43.7** Nuque rhomboïdale marquée par une peau épaissie, jaunâtre avec dilatation des pores au cours d'une porphyrie cutanée tardive



Coll. D. Bessis

**Fig. 43.8** Pigmentation cutanée isolée des zones photo-exposées (visage et partie antérieure du cou) chez une patiente d'origine caucasienne au cours d'une porphyrie cutanée tardive

des tubulures (rôle photosensibilisant) ont été incriminés. L'exposition solaire paraît être un facteur déclenchant ou aggravant. L'efficacité thérapeutique du N-acétylcystéine au cours de la pseudo-PCT de l'hémodialysé a été rapportée au cours de plusieurs observations<sup>25</sup>. Cette affection devra être distinguée d'une authentique PCT de l'hémodialysé, fréquemment porteur du VHC en raison d'antécédent de transfusions multiples, et des PCT secondaires à l'insuffisance d'élimination des porphyrines sériques et des uroporphyrines par l'hémodialyse. Quelques cas ont été attribués à la prise de furosémide, d'acide nalidixique ou de tétracyclines incriminés au cours des pseudo-PCT médicamenteuses.

Au cours des pseudo-PCT d'origine médicamenteuse<sup>26,27</sup> (encadré 43.B), le délai entre la prise du médicament inducteur et l'apparition de la dermatose bulleuse est variable entre 1 et 21 mois. La survenue de l'affection est fréquemment précédée d'expositions solaires rapprochées. La guérison est rapidement obtenue à l'arrêt du médicament responsable, mais des cas d'évolution prolongée sur plusieurs mois ont été rapportés. La physiopathologie reste inconnue, mais le déclenchement après des expositions solaires et la survenue des lésions cliniques sur les zones exposées font suspecter un mécanisme phototoxique. Cependant, les phototests et les photopatchtests sont habituellement négatifs.

Les pseudo-PCT photo-induites ont été décrites après exposition aux ultraviolets de type A, que ce soit au cours de PUVAthérapie, de séances UVA pour bronzer, d'expositions solaires intenses et après photothérapie UVB au cours du

traitement pour un psoriasis. Elles affectent des jeunes femmes dans la plupart des cas. Dans nombre d'observations, la prise concomitante de médicaments potentiellement inducteurs de pseudo-PCT était notée<sup>28</sup>.

### Diagnostic biologique

Les anomalies du métabolisme des porphyrines sont caractéristiques :

- dans les urines, le dosage est effectué à partir d'urines recueillies sur 24 heures (en évitant toute exposition à la lumière), si possible 3 jours consécutifs. L'élévation importante et isolée des uroporphyrines totales permet d'affirmer le diagnostic. L'étude qualitative par chromatographie met en évidence une prédominance des uroporphyrines octacarboxyliques avec respectivement 60 % et 40 % d'isomères I et III et des intermédiaires heptacarboxyliques avec 90 % d'isomère I. Le rapport uroporphyrine/coproporphyrine est supérieur à 3 ;
- dans le sang, une augmentation du taux de porphyrines totales ;
- dans les fèces, la présence caractéristique d'isocoproporphyrine. Elle n'est pas observée au cours des autres porphyries à l'exception de la porphyrie hépato-érythrocytaire. Il conviendra de se méfier d'éventuels faux positifs liés à un non-respect des précautions alimentaires indispensables avant le dosage des porphyrines fécales : suppression de toute verdure et de viande saignante les trois jours qui précèdent le prélèvement des fèces<sup>28</sup>.

Les autres explorations biologiques peuvent mettre en





**Fig. 43.9** Hypertrichose isolée du visage révélant une porphyrie cutanée tardive

évidence une élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), mais également une augmentation de la sidérémie, de la ferritinémie plasmatique et/ou du coefficient de saturation de la transferrine plasmatique. L'évaluation de l'activité érythrocytaire enzymatique de l'uroporphyrinogène décarboxylase permet le dépistage des cas familiaux de PCT.

#### Associations pathologiques

**Troubles de la glycorégulation** L'association diabète et PCT est rarement notée (jusqu'à 6 % des cas). Il s'agit le plus souvent de troubles de la glycorégulation (plus d'un cas sur deux) caractérisés par une réponse insulinaire excessive après hyperglycémie orale provoquée. Ces troubles de la glycorégulation pourraient être secondaire à des lésions pancréatiques associées aux lésions hépatiques, notamment en cas de surcharge martiale.

**Cancers et hémopathies** Un certain nombre de cas de PCT sporadiques est lié à une production ectopique de porphyrines par des cellules tumorales à activité biochimique aberrante, notamment dans des hépatocarcinomes mais aussi dans des tumeurs développées aux dépens de cellules qui ne métabolisent pas normalement les porphyrines. La

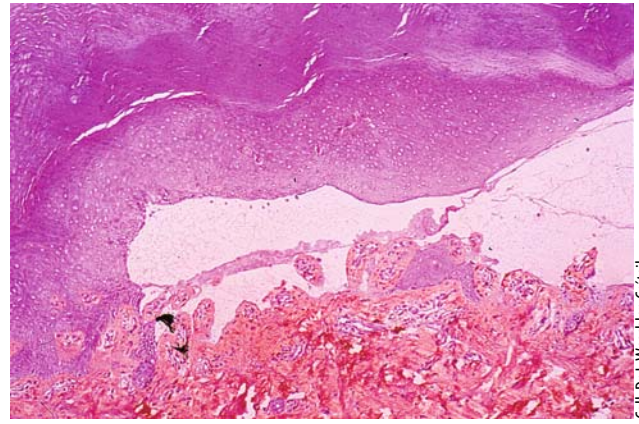


**Fig. 43.10** Bulle sous-épidermique associée à un aspect festonné des papilles dermiques au cours d'une bulle de porphyrie cutanée tardive

prévalence de l'hépatocarcinome au cours de la PCT est variable, estimée entre 2,6 à 35 % suivant les récentes séries cliniques<sup>29,30</sup>. Des observations d'autres tumeurs solides (bronchique, thymique, laryngée, ovarienne, rectale) associées à la PCT ont été ponctuellement rapportées. Dans toutes ces observations, il existait un parallélisme entre l'évolution de la néoplasie et la PCT.

L'association PCT et hémopathies est également décrite : leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, myélome, maladie de Waldenström.

#### Traitement

**Mesures d'éviction** Les mesures d'éviction sont le plus souvent insuffisantes à elles seules pour obtenir une rémission. Elles sont cependant indispensables quels que soient l'étiologie et les facteurs de risque associés à la PCT.

Elles comprennent l'éviction des toxiques déclenchants ou des médicaments inducteurs et l'arrêt d'une éventuelle intoxication éthylique. La contraception œstroprogestative doit être contre-indiquée chez la femme et l'apport de fer doit être évité. La photoprotection est nécessaire, avec utilisation quotidienne et systématique d'écrans solaires anti-UVA.

**Thérapeutiques spécifiques** Les deux cibles thérapeutiques sont l'élimination des porphyrines en excès et la diminution de la surcharge en fer observée chez la majorité des patients atteints de PCT.

Les saignées sont le traitement de choix de première intention dans la plupart des PCT. Il s'agit d'un traitement simple, peu onéreux, avec une morbidité minime. Le principal obstacle à leur réalisation est l'existence d'une anémie ou d'une hypotension artérielle. Elles permettent de dépleter le fer intrahépatique en excès et sont d'autant plus efficaces que la ferritine est initialement élevée. Elles sont réalisées en ambulatoire à raison de 300 à 500 ml par semaine, pendant 2 à 4 semaines, puis 2 fois par mois pendant 3 à 4 mois, en fonction de la tolérance et jusqu'à obtention d'un taux d'hémoglobine de 10 à 11 g/dl et d'une sidérémie de 50 à 60 µg/dl. La soustraction sanguine totale doit être de 5 à 15 l. La rémission clinique débute par une disparition des bulles. Elle est généralement obtenue en 4 à

**Médicaments imputés au cours des pseudoporphyries****Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Naproxène +++  
 Oxaprozine  
 Nabumétone  
 Kétoprofène  
 Acide tiaprofénique  
 Celecoxib  
 Rofecoxib  
 Acide méfénamique  
 Diflunisal

**Myorelaxants**

Carisoprodol/aspirine

**Diurétiques**

Furosémide  
 Bumétamide  
 Chlortalidone  
 Triamterène/hydrochlorothiazide

**Antibiotiques**

Tétracycline  
 Acide nalidixique  
 Ampicilline/sulbactam et cefépime

**Antiarythmiques**

Amiodarone  
 Quinidine

**Dérivés de la vitamine A**

Étretinate  
 Isotretinoïne

**Hormones**

Flutamide  
 Œstrogènes/progestérone

**Immunosuppresseurs-Cytostatiques**

Ciclosporine  
 Méthotrexate  
 5-Fluorouracile  
 Busulfan

**Autres**

Colchicine  
 Dapsone  
 Voriconazole  
 Piridoxine (vitamine B6)  
 Carisoprodol/aspirine  
 Préparations à base de fer  
 Cola  
 Levure de bière

43.B

6 mois. Les formes sclérodermiformes répondent moins bien et plus lentement. L'arrêt du traitement repose sur la normalisation des porphyrines urinaires, en moyenne après un an de traitement.

Les antipaludéens de synthèse (APS) forment avec les porphyrines intracellulaires un complexe hydrosoluble rapidement excrété dans les urines. En outre, la chloroquine est capable de se lier avec le fer intrahépatique et favorise son élimination. Enfin il a été suggéré qu'une inhibition de l'activité de l'ALA synthétase pourrait intervenir dans leur mécanisme d'action. La posologie des APS doit être faible,

100 mg de chloroquine ou 200 mg d'hydroxychloroquine, 2 fois par semaine, pendant 12 à 18 mois. À plus forte posologie, on observe une hépatotoxicité sévère qui se traduit par des signes généraux et digestifs, une élévation des transaminases et de la bilirubine, une augmentation massive des porphyrines urinaires et plasmatiques en rapport avec la nécrose hépatocytaire. L'amélioration de la fragilité cutanée survient dans un délai moyen de 8 mois et la disparition de l'ensemble des signes cutanés en 20 mois en moyenne.

La déféroxamine (Desferal) est un chélateur ayant une affinité pour l'ion ferrique et, dans une moindre mesure, pour l'aluminium. Il est surtout utile en cas d'anémie ou de contre-indication aux saignées, comme au cours de l'insuffisance rénale chronique, où une bonne efficacité a été rapportée à la posologie de 2 à 4 g par voie intraveineuse, à chaque dialyse. À noter que des posologies plus faibles de 0,5 à 1,5 g à chaque dialyse se sont soldées par des échecs thérapeutiques.

Parmi les autres moyens thérapeutiques signalés mais controversés, citons l'alcalinisation des urines, la vitamine E, l'acide adénosine monophosphorique, la cimétidine, la cholestyramine, la thalidomide<sup>31</sup>, la N-acétylcystéine.

**Cas particuliers** Au cours de l'association PCT-infection VIH, le traitement spécifique de l'infection VIH par thérapie antivirale peut entraîner une disparition des signes cliniques et une normalisation des anomalies biologiques de la PCT<sup>32,33</sup>.

Au cours de l'infection VHC, des observations de rémission de PCT ont été notées au cours du traitement par interféron  $\alpha$ , que celui-ci entraîne ou non une baisse du taux d'ARN viral sérique<sup>34</sup>. De nombreux auteurs n'ont pas confirmé ces données et des rechutes de PCT sous l'association interféron-ribavirine ont été observées.

Chez l'insuffisant rénal dialysé, la PCT pose non seulement des difficultés diagnostiques mais également thérapeutiques. En effet, la plupart des patients ont une anémie qui ne leur permet pas de tolérer des saignées de 250 à 500 ml telles qu'elles sont habituellement pratiquées dans cette indication<sup>35</sup>. Des saignées d'un petit volume (100 ml) peuvent cependant être effectuées dans certains cas avec une bonne efficacité dans le traitement de la PCT. L'érythropoïétine seule à la posologie de 20-50 UI/kg deux à trois fois par semaine paraît également efficace. En association avec des saignées, il semble que les posologies nécessaires soient plus élevées, de l'ordre de 150 UI/kg, trois fois par semaine. La chloroquine et l'hémodialyse, que celle-ci soit conventionnelle ou réalisée avec de nouveaux procédés (membranes plus performantes, flux de 300 ml/min) sont classiquement inefficaces chez l'insuffisant rénal dialysé en raison de l'insuffisance d'épuration des porphyrines en excès. La déféroxamine est utile en deuxième intention, en cas d'échec des saignées et/ou de l'érythropoïétine. Les échanges plasmatiques et la transplantation rénale sont des thérapeutiques d'exception en raison de leurs risques, de leur complexité à réaliser et de leur coût. Le schéma thérapeutique suivant peut être proposé :

- patient stable et hémoglobine à plus de 10 g/dl, indication de saignées ;
- hémoglobine inférieure à 8 g/dl, indication d'érythropoïétine seule ;
- échec des deux protocoles, indication de saignées de 100 ml par semaine en association à de l'érythropoïétine à haute dose (150 UI/kg) ;
- déféroxamine en troisième intention.

Au cours de la PCT induite ou aggravée par la prise orale d'œstrogènes, l'administration d'une œstrogénothérapie substitutive par voie transdermique chez la femme ménopausée ne semble pas contre-indiquée <sup>36</sup>.



### Autres porphyrries non aiguës

#### Protoporphyrrie érythropoïétique (PPE)

La PPE (OMIM 177000) représente la seconde étiologie de porphyrie, par ordre de fréquence, après la PCT, et la première cause de porphyrie chez l'enfant. Son incidence est estimée entre 1/75 000 (Pays-Bas) et 1/300 000 habitants (Grande-Bretagne). Il s'agit d'une affection autosomique dominante, de faible pénétrance, caractérisée par un déficit partiel de l'activité enzymatique de la ferrochélatase permettant la catalyse du fer dans la protoporphyrine IX et la formation de l'hème. Ce déficit aboutit à l'accumulation de protoporphyrines libres dans les érythrocytes, le plasma et certains tissus, notamment hépatique et cutané <sup>37</sup>.

Le gène codant pour la ferrochélatase (FECH) est situé sur le bras long du chromosome 18 (18q21.3). Près de 90 différentes mutations ont été identifiées (insertions, délétions, mutations non-sens, faux-sens et d'épissage). Dans la plupart des cas, la seule présence d'une mutation délétère n'induit pas à elle seule de symptômes cliniques (porteurs sains) malgré une activité enzymatique ferrochélatase réduite de moitié. L'allèle muté et non fonctionnel du gène *FECH* doit être associé en trans (sur l'autre chromosome) à un allèle hypomorphe IVS3-48C, réduisant l'activité enzymatique en dessous du seuil critique de 35 % à l'origine des signes cliniques, en particulier de la photosensibilité <sup>38</sup>. Ce polymorphisme intronique IVS3-48C est présent de façon variable dans les différentes populations (43 % au Japon, 11 % en France, < 1 % en Afrique de l'Ouest). Une transmission autosomique récessive a été décrite dans moins de 5 % des cas. La PPE touche de façon équivalente les deux sexes et les différentes ethnies. La sévérité de la maladie est variable d'un patient à l'autre sans qu'une corrélation génotype-phénotype ait pu être établie. Cependant, il semble exister une corrélation entre la présence d'une mutation « allèle nul », conduisant à la formation d'une protéine tronquée, et le risque de développer une atteinte hépatique <sup>38</sup>.

Les premiers signes cliniques se manifestent tôt dans l'enfance, souvent avant l'âge de 5 ans et presque toujours avant 13 ans. Les formes à révélation tardive de l'adulte sont exceptionnelles. Elles ont été rapportées associées dans près d'une dizaine de cas à un syndrome myélodysplasique <sup>39,40</sup>, plus rarement myéloprolifératif <sup>41</sup>, suggérant une mutation allélique somatique acquise du gène *FECH*

au niveau du clone de cellules myélodysplasiques.

La PPE se caractérise par une importante photosensibilité, souvent hivernale (près d'un cas sur deux). Elle associe des épisodes aigus à type d'érythème solaire, d'œdème ou de lésions urticariennes, souvent douloureux (sensation de cuisson), parfois prurigineux, sur le visage (nez, joues, lèvre inférieure, partie supérieure de l'hélix) (fig. 43.11) et le dos des mains (fig. 43.12) <sup>37,42</sup>. Des manifestations purpuriques pétéchiiales ou en plaques ont également été décrites. Ces réactions cutanées peuvent être observées quelques minutes après l'exposition solaire et persistent pendant plusieurs jours. La survenue de bulles est notée dans environ 20 % des cas. Une fragilité cutanée ou un retard de cicatrisation sont présents dans plus d'un cas sur deux. Le caractère aigu et précoce des symptômes après la photo-exposition les distingue de ceux de la PCT. Les lésions aiguës évoluent vers la formation de cicatrices croûteuses parfois déprimées. En l'absence de photoprotection, des lésions chroniques des zones photo-exposées se développent, sous la forme d'un épaississement circulaire de la peau, des sillons profonds ou des rhagades des plis péribuccaux (fig. 43.13) et des articulations du dos des mains (fig. 43.14), à l'origine d'un aspect de vieillissement cutané prématuré. Certaines anomalies unguéales comme des leuchonychies transverses, l'absence de lunule ou une photo-onycholyse <sup>43</sup>, ont été décrites au cours de cette affection. Une anémie microcytaire hypochrome modérée est fréquemment notée. Le pronostic de la PPE est dominé par l'atteinte hépatobiliaire présente dans environ 25 % des cas <sup>37</sup> : le développement d'une cholestase liée à l'accumulation de protoporphyrines libres dans les hépatocytes et les canalicules biliaires peut précéder l'évolution vers des dommages cellulaires, une cirrhose et une insuffisance hépatocellulaire sévère. Le risque d'atteinte hépatique sévère varie, selon les publications, entre 1 et 10 % des malades <sup>37</sup>.

Sur le plan biologique, la PPE est caractérisée par une augmentation du taux des protoporphyrines libres dans les



Coll. D. Bessis

**Fig. 43.11** Érythème solaire du visage et cicatrices déprimées des joues au cours d'une protoporphyrrie érythropoïétique





Coll. D. Bessis

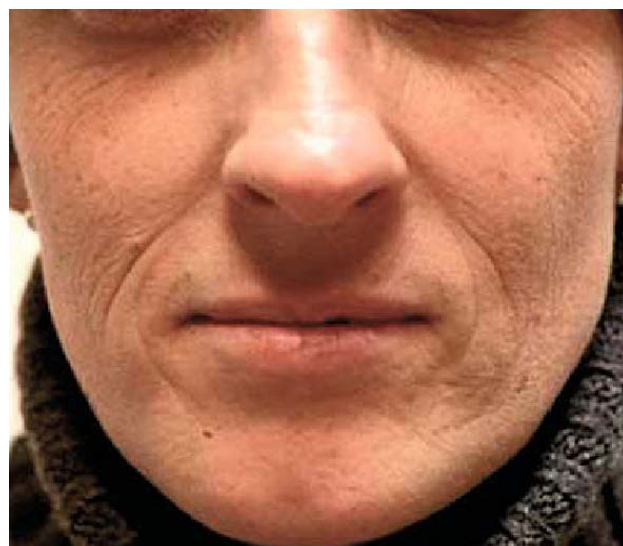
**Fig. 43.12** Érythème et brûlure cutanée du dos de la main après une brève exposition solaire au cours d'une protoporphyrie érythropoïétique

érythrocytes, le plasma et les selles. Le taux de porphyrines urinaires est normal. En cas de doute diagnostique ou pour dépister les porteurs sains lors d'enquêtes familiales, on pratiquera le dosage de l'activité ferrochélatase : l'activité enzymatique est comprise entre 10 à 25 % de la normale chez les sujets malades, contre 60 à 70 % chez les porteurs sains. Les explorations photobiologiques sont le plus souvent négatives et de peu d'intérêt.

La photoprotection constitue la première mesure thérapeutique. Il n'existe par ailleurs aucun consensus thérapeutique : les caroténoïdes à doses élevées (60 à 120 mg/j en dessous de 8 ans et de 120 à 300 mg/j après 8 ans), la cystéine (1 g/j en 2 prises), la piridoxine, la terbinafine ou la photothérapie (UVB-TL01) ont démontré une certaine efficacité<sup>37</sup>. L'éviction de médicaments hépatotoxiques (y compris la contraception orale), de l'alcool et des régimes alimentaires restrictifs est recommandée en raison du risque d'atteinte hépatique. En cas d'atteinte hépatique, la cholestyramine ou l'acide chénodésoxycholique sont proposées. Au stade de cirrhose, la transplantation hépatique doit être envisagée.

### Porphyrie érythropoïétique congénitale

La porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) ou maladie de Günther (OMIM 263700) est une forme rare de porphyrie avec près de 150 cas mondiaux décrits. Sa répartition est universelle, mais près de 10 % des cas rapportés



Coll. Dr H. Adamski, Rennes

**Fig. 43.13** Épaississement du tégument cutané du visage avec rides et sillons profonds au cours d'une protoporphyrie érythropoïétique



Coll. Dr H. Adamski, Rennes

**Fig. 43.14** Épaississement cireux du dos des mains au cours d'une protoporphyrie érythropoïétique

sont originaires d'Inde. La PEC est liée à une diminution de l'activité catalytique (en moyenne  $\leq 15\%$ ) de l'uroporphyrinogène III synthétase. Cette enzyme cytosolique convertit l'hydrométhylbilane en uroporphyrinogène III, et son déficit est à l'origine d'une accumulation secondaire d'uroporphyrines I et de coproporphyrines dans toutes les cellules et tous les tissus dont la peau, l'os et les dents<sup>44,45</sup>.

La PEC se transmet selon le mode autosomique récessif et touche les deux sexes de façon identique. Le gène codant pour l'uroporphyrinogène III synthétase (UROS) est situé sur le bras long du chromosome 10. Près de 40 mutations différentes sont rapportées (délétions, insertions, mutations faux-sens et non-sens)<sup>46</sup>. La plupart des cas sont des hétérozygoties composites. La mutation faux-sens C73R (substitution d'une cystéine par une arginine en position 73) sur l'exon 4, impliquée dans la formation des ponts disulfures de l'enzyme, est la plus commune (un tiers



Coll. Pr A. Tadjeb, Bordeaux

**Fig. 43.15** État sclérodermiforme mutilant des mains au cours d'une porphyrie érythropoïétique congénitale

des cas) et s'associe à un phénotype sévère en cas d'homozygotie.

Les premières manifestations de la maladie consistent en une photosensibilité très précoce caractérisée, dès les premiers mois de la vie, par une importante fragilité cutanée des zones photo-exposées avec survenue de bulles, d'érosions et d'ulcérations laissant des cicatrices déprimées, cupuliformes, hypo- ou hyperpigmentées. Ces lésions cicatricielles laissent place secondairement à une hyperkératose et à un état sclérodermiforme, parfois associé à des ulcérations et à des calcifications cutanées. La fibrose cutanée peut conduire à des déformations importantes des mains provoquant une impotence fonctionnelle (fig. 43.15), ainsi qu'à une perte des cils, des sourcils et à une alopecie cicatricielle par atteinte du scalp, et à une destruction mutilante des cartilages du visage (principalement le nez)<sup>44,45</sup>. Une hypertrichose est fréquemment présente sous la forme d'un lanugo du visage (fig. 43.16). On peut également observer une érythrodontie (coloration rouge des dents) secondaire à des dépôts dentaires abondants de protoporphyrines. Des anomalies unguéales à type de koïlonychie, d'onycholyse ou de pigmentation brune ont été décrites.

L'atteinte oculaire peut se manifester sous diverses formes : conjonctivite, blépharite, ectropion cicatriciel, ulcère cornéen (parfois responsable de cécité), sclérite, scléromalacie, ptérygion, atrophie optique et hémorragie rétinienne. Sur le plan osseux, on observe une hypertrophie médullaire et un amincissement cortical, responsables d'une augmentation du risque fracturaire et d'une acro-ostéolyse aboutissant à des mutilations invalidantes. L'atteinte hématologique se manifeste par une anémie hémolytique de degré variable compliquée d'une hépatosplénomégalie. Le pronostic est dominé par le risque infectieux lié aux plaies chroniques et par l'impotence fonctionnelle liée aux troubles de la cicatrisation et à l'atteinte osseuse. Le développement d'un carcinome épidermoïde sur le



Coll. Pr A. Tadjeb, Bordeaux

**Fig. 43.16** Mutilations progressives et hypertrichose du visage au cours d'une porphyrie érythropoïétique congénitale

site de plaies chroniques a été observé exceptionnellement<sup>47</sup>.

Près d'une quinzaine d'observations de PEC de révélation tardive, après 18 ans (entre 23 et 74 ans) ont été rapportées, majoritairement masculines<sup>48</sup>. Les manifestations cliniques étaient moins sévères qu'au cours des formes infantiles. Un syndrome myélodysplasique et/ou une thrombopénie étaient associés dans près d'un cas sur deux, faisant suspecter une mutation allélique somatique acquise du gène *UROS*.

Le diagnostic biochimique de PEC est confirmé par la mise en évidence de taux élevés d'uro- et de coproporphyrines I dans les urines et de coproporphyrine I dans les selles contrastant avec un taux urinaire normal d'acide delta aminolevulinique et de porphobilinogène et par une diminution de l'activité uroporphyrinogène synthétase III dans les cellules sanguines. Une fluorescence rose rouge au niveau des dents, des os et des urines est observée en lumière de Wood.

Le diagnostic anténatal peut être proposé aux parents d'enfants atteints de PEC, dès la dixième semaine de gestation à partir du prélèvement de villosités chorales<sup>49</sup> ou par quantification du taux d'isomères des uroporphyrines dans le liquide amniotique dès la quinzième semaine de gestation<sup>50</sup>. Le traitement repose sur une photoprotection stricte et la prise en charge des complications infectieuses et cicatricielles. L'allogreffe de moelle osseuse est actuellement proposée comme traitement curatif.



## Porphyries aiguës

Elles sont caractérisées par le risque de crise aiguë et comprennent la porphyrie variegata, la coproporphyrurie héréditaire et la porphyrie aiguë intermittente, cette dernière ne s'accompagnant pas de signes cutanés. Les manifestations débutent le plus souvent après la puberté et sont plus fréquentes chez la femme (80 %), souvent en période prémenstruelle<sup>51</sup>. Le tableau clinique de la crise aiguë est



identique pour chacune de ces porphyries et associe après une phase prodromique (asthénie, anorexie, insomnie) et à des fréquences variables : un syndrome abdominal aigu marqué par des douleurs abdominales, des vomissements et une constipation ; des troubles psychiques polymorphes et des atteintes neurologiques pouvant toucher le système nerveux périphérique (paralysie flasque avec amyotrophie et troubles sensitifs subjectifs), le tronc cérébral, les nerfs crâniens ou le cortex cérébral<sup>51</sup>. Le traitement préventif repose sur l'éviction des facteurs toxiques inducteurs. Les crises aiguës sont traitées à l'aide de dérivés de l'hème.

### Porphyrie variegata (PV)

La porphyrie variegata (OMIM 176200) est une affection autosomique dominante de pénétrance incomplète (près de 60 % de patients cliniquement asymptomatiques) caractérisée par un déficit en protoporphyrinogène oxydase codée par le gène *PPOX* situé sur le bras long du chromosome 1 (1q22-23). Elle s'observe plus fréquemment en Afrique du Sud, chez les sujets à peau dite blanche (3/1 000), où elle est presque constamment liée à une mutation unique (R59W) du gène *PPOX*, provenant d'une même famille, initialement originaire des Pays-Bas<sup>52</sup>. Sur les autres continents, les mutations sont nombreuses (« privées »), plus de 120 en 2005, hétérogènes (insertions, délétions, mutations non-sens, faux-sens et d'épissage) et il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype<sup>53</sup>.

Le tableau clinique associe des lésions cutanées dans 40 à 70 % des cas et des crises aiguës inconstantes (6 à 14 %). Les poussées sont déclenchées par des facteurs hépatotoxiques (alcool, médicaments, hépatite virale) ou hormonaux (cycles menstruels, grossesse). Les manifestations cutanées sont le plus souvent isolées et indépendantes des autres symptômes aigus ; la présence conjointe d'une atteinte cutanée et de manifestations aiguës n'est rapportée que dans moins de 15 % des cas<sup>54</sup>. Les signes cutanés sont identiques à ceux de la PCT, mais surviennent précocement après la puberté chez l'adulte jeune. Ils associent une photosensibilité, une fragilité cutanée, la formation de bulles, d'érosions et une hyperpigmentation post-inflammatoire. Les zones touchées avec prédilection sont

le dos des mains, les avant-bras et le visage. Une hypertrichose est associée dans 10 % des cas. Une amélioration progressive des symptômes cutanés peut être notée avec l'âge, après 45 ans.

Des formes homozygotes de la maladie ont été décrites, marquées par une activité résiduelle enzymatique de 10 à 25 %. Elles se caractérisent par une atteinte sévère et précoce associant une photosensibilité dès les premiers jours de la vie, un retard de croissance, une clinodactylie et un retard mental<sup>55</sup>. Les lésions cutanées sont sévères et constituées de bulles et d'une fragilité cutanée néonatale compliquée de cicatrices mutilantes (dos des mains, oreille, cou, scalp).

Le diagnostic de PV est confirmé par la mise en évidence de taux urinaires d'acide delta-aminolévulinique et de porphobilinogène élevés pendant les crises et normaux en période de rémission, ainsi que par une augmentation du taux de copro- et de protoporphyrine dans les selles (avec un ratio protoporphyrine/coproporphyrine élevé).

La prise en charge de la porphyrie variegata est préventive et repose sur la photoprotection et l'éviction des facteurs aggravants hépatotoxiques, notamment médicamenteux. Les traitements habituellement efficaces au cours de la PCT (saignées, hydroxychloroquine), le bétacarotène ou le charbon sont inefficaces au cours de la PV. Les poussées aiguës sont traitées par des dérivés de l'hème comme au cours des autres porphyries aiguës.

### Coproporphyrurie héréditaire

Elle est transmise sur un mode autosomique dominant (OMIM 121300) et est secondaire à un déficit en coproporphyrinogène oxydase. La photosensibilité n'est présente que dans 20 % des cas et les symptômes sont assez semblables à ceux de la porphyrie variegata<sup>51</sup>. L'atteinte cutanée n'est cependant observée que dans près d'un tiers des cas. Les crises aiguës (environ 35 % des cas) miment celles des porphyries aiguës intermittentes, mais sont généralement moins sévères. Les caractéristiques biochimiques sont identiques à celles de la porphyrie variegata à l'exception du taux plus élevé de coproporphyrine que de protoporphyrine dans les selles.



- 1 Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005 ; **365**: 241-252.
- 2 Vallat C, Dereure O, Bellet H *et al.* [Porphyrie cutanée tardive en Languedoc-Roussillon. Étude épidémiologique sur 24 ans]. *Presse Med* 1996 ; **25**:775.
- 3 Santos JL, Grandal M, Fontanellas A *et al.* Prevalence of porphyria cutanea tarda in Madrid and relationship between urine porphyrin and ethanol intake in a multiple linear regression model. *Med Clin (Barc)* 1996 ; **107**: 614-616.
- 4 Sampietro M, Fiorelli G, Fargion S. Iron overload in porphyria cutanea tarda. *Haematologica* 1999 ; **84**:248-253.

- 5 Roberts AG, Whatley SD, Morgan RR *et al.* Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1997 ; **349**:321-323.
- 6 Santos M, Clevers HC, Marx JJ. Mutations of the hereditary hemochromatosis candidate gene HLA-H in porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med* 1997 ; **336**:1327-1328.
- 7 Sampietro M, Piperio A, Lupica L. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1998 ; **27**:181-184.
- 8 Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N *et al.* Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America.

*Hepatology* 1998 ; **27**:1661-1669.

- 9 Bulaj ZJ, Philips JD, Ajioka RS *et al.* Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000 ; **95**:1565-1571.
- 10 Dereure O, Aguilar-Martinez P, Bessis D *et al.* HFE mutations analysis in porphyria cutanea tarda : a prospective study of 30 cases from southern France. *Br J Dermatol* 2001 ; **144**: 533-539.
- 11 Skowron F, Berard F, Grezard P *et al.* [Role of the hemochromatosis gene in porphyria cutanea tarda. Prospective study of 56 cases]. *Ann Dermatol Venerol* 2001 ; **128**:600-604.
- 12 Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM,



- Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda : systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003 ; **39**:620-627.
- 13 Lamoril J, Andant C, Bogard C *et al.* Epidemiology of Hepatitis C and G in sporadic and familial porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1998 ; **27**:848-852.
- 14 Cribier B, Petiau P, Keller F *et al.* Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. *Arch Dermatol* 1995 ; **131**:801-804.
- 15 Lacour JP, Bodokh I, Castanet J *et al.* Porphyria cutanea tarda and antibodies of hepatitis C virus. *Br J Dermatol* 1993 ; **128**:121-123.
- 16 Rivanera D, Lilli D, Griso D *et al.* Hepatitis C virus in patients with porphyria cutanea tarda : relationship to HCV-genotypes. *New Microbiol* 1998 ; **21**:329-334.
- 17 Cribier B. [Porphyrie cutanée tardive : liens avec le virus de l'hépatite C.] *Presse Med* 1997 ; **26**:572-576.
- 18 Dereure O, Aguilar-Martinez P, Bessis D *et al.* No significant association between CYP1A2 polymorphism and porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol* 2004 ; **84**:254-255.
- 19 Anderson KE. Porphyria cutanea tarda : a possible role for ascorbic acid. *Hepatology* 2007 ; **45**:6-8.
- 20 Creamer D, McGregor JM, McFadden J, Hawk JLM. Lichenoid tissue reaction in porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 1999 ; **141**:123-126.
- 21 Jackson JM, Callen JP. Scarring alopecia and sclerodermatous changes of the scalp in a patient with hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; **39**:824-826.
- 22 Boffa MJ, Reed P, Weinkove C, Ead RD. Hypertrichosis as the presenting feature of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; **20**:62-64.
- 23 Dawe RS, Clark C, Ferguson J. Porphyria cutanea tarda presenting as solar urticaria. *Br J Dermatol* 1999 ; **141**:590-591.
- 24 Shaffrali FCG, McDonagh AJG, Messenger AG. Hair darkening in porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 2002 ; **146**:325-329.
- 25 Vadoud-Seyedi J, de Dobbeleer G, Simonart T. Treatment of haemodialysis-associated pseudoporphyria with N-acetylcysteine : report of two cases. *Br J Dermatol* 2000 ; **142**:580-581.
- 26 Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; **44**:100-108.
- 27 Sharp MT, Horn TD. Pseudoporphyria induced by voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; **53**:341-345.
- 28 Nordmann Y. Diagnostic biologique de la porphyrie cutanée dite tardive. *Ann Dermatol Venereol* 2000 ; **127**:860-861.
- 29 Gisbert JP, Garcia-Buey L, Alonso A *et al.* Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; **16**:689-692.
- 30 Siersema PD, ten Kate FJ, Mulder PG, Wilson JH. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda : frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992 ; **12**:56-61.
- 31 Monastirli A, Georgiou S, Bolsen K *et al.* Treatment of porphyria cutanea tarda with oral thalidomide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999 ; **12**:305-311.
- 32 Rich JD, Mylonakis E, Nossa R, Chapnick RM. Highly active antiretroviral therapy leading to resolution of porphyria cutanea tarda in a patient with AIDS and hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1999 ; **44**:1034-1037.
- 33 Vallat C, Bellet H, Faucherre V *et al.* [Guérison d'une porphyrie cutanée chez un patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine traité par trithérapie.] *Rev Med Interne* 2000 ; **21**:299-303.
- 34 Sheikh MY, Wright RA, Buruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998 ; **43**:529-533.
- 35 Shieh S, Cohen JL, Lim HW. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure : a case report and review. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; **42**:645-652.
- 36 Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD *et al.* Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med* 2000 ; **136**:482-488.
- 37 Pessel S, Adamski H, Chevrant-Breton J. [La protoporphyrie érythropoïétique.] *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; **131**:213-6.
- 38 Murphy GM, Hawk JL. Erythropoietic protoporphyria advances today, with a special tribute to the late Professor Ian Magnus. *Br J Dermatol* 2006 ; **155**:501-503.
- 39 Sarkany RP, Ross G, Willis F. Acquired erythropoietic protoporphyria as a result of myelodysplasia causing loss of chromosome 18. *Br J Dermatol* 2006 ; **155**:464-466.
- 40 Bharati A, Badminton MN, Whatley SD *et al.* Late-onset erythropoietic protoporphyria in association with haematological malignancy. *Clin Exp Dermatol* 2006 ; **31**:668-670.
- 41 Goodwin RG, Kell WJ, Laidler P *et al.* Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells. *Blood* 2006 ; **107**:60-62.
- 42 Holme SA, Anstey AV, Finlay AY *et al.* Erythropoietic protoporphyria in the U.K. : clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol* 2006 ; **155**:574-581.
- 43 Baran R, Juhlin L. Photoonycholysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002 ; **18**:202-207.
- 44 Fritsch C, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G. Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; **36**:594-610.
- 45 Warner CA, Poh-Fitzpatrick MB, Zaider EF. Congenital erythropoietic porphyria. *Arch Dermatol* 1992 ; **128**:1243-1248.
- 46 Phillips JD, Steensma DP, Pulsipher MA *et al.* Congenital erythropoietic porphyria due to a mutation in GATA-1 : the first trans-acting mutation causative for a human porphyria. *Blood* 2007 ; **109**:2618-2621.
- 47 Pandhi D, Suman M, Khurana N, Reddy BS. Congenital erythropoietic porphyria complicated by squamous cell carcinoma. *Pediatr Dermatol* 2003 ; **20**:498-501.
- 48 Kontos AP, Ozog D, Bichakjian C, Lim HW. Congenital erythropoietic porphyria associated with myelodysplasia presenting in a 72-year-old man : report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 2003 ; **148**:160-164.
- 49 Pannier E, Viot G, Aubry MC *et al.* Congenital erythropoietic porphyria (Gunther's disease) : two cases with very early prenatal manifestation and cystic hygroma. *Prenat Diagn* 2003 ; **23**:25-30.
- 50 Lazebnik N, Lazebnik RS. The prenatal presentation of congenital erythropoietic porphyria : report of two siblings with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* 2004 ; **24**:282-286.
- 51 Nordmann Y, Puy H, Deybach JC. [Hepatic porphyria]. *Rev Med Interne* 1999 ; **20**:333-340.
- 52 Whatley SD, Puy H, Morgan RR *et al.* Variegated porphyria in Western Europe : identification of PPOX gene mutations in 104 families, extent of allelic heterogeneity, and absence of correlation between phenotype and type of mutation. *Am J Hum Genet* 1999 ; **65**:984-994.
- 53 Badminton MN, Elder GH. Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; **28**:277-286.
- 54 Hift RJ, Meissner D, Meissner PN. A systematic study of the clinical and biochemical expression of variegated porphyria in a large South African family. *Br J Dermatol* 2004 ; **151**:465-471.
- 55 Kauppinen R, Timonen K, von und zu Fraunberg M *et al.* Homozygous variegated porphyria : 20 y follow-up and characterization of molecular defect. *J Invest Dermatol* 2001 ; **116**:610-613.

# 44

## Mucinoses cutanées

Franco Rongioletti, Alfredo Rebora

### Classification 44-1

#### Mucinoses primaires inflammatoires ou dégénératives 44-2

Mucinoses dermiques 44-2

Mucinoses folliculaires 44-10

#### Mucinoses primaires (spécifiques) hamartomateuses/néoplasiques 44-11

Hamartome (naevi) mucineux 44-11

(Angio)myxome 44-11

#### Références 44-12

Les mucinoses cutanées constituent un groupe hétérogène d'affections caractérisées par une accumulation de mucine dans le derme ou dans les follicules pileux<sup>1</sup>. La mucine est une substance amorphe de consistance gélatineuse, produite par les fibroblastes, et constitue une des composantes de la substance fondamentale. Elle forme un complexe carbohydrate, composée d'un mélange de polysaccharides en chaîne et de glycosaminoglycanes acides. Ces derniers peuvent se fixer de part et d'autre d'un noyau central protéique (protéoglycane monomère) comme dans le cas du dermatan sulfate et du chondroïtine sulfate, ou être libres comme dans le cas de l'acide hyaluronique. Ce dernier constitue la principale composante de la mucine dermique. La mucine est capable d'absorber 1 000 fois son poids en eau, jouant ainsi un rôle déterminant dans le maintien de l'équilibre sel/eau dans le derme.

En microscopie optique, la présence d'un matériel amorphe coloré en bleu, séparant les faisceaux collagènes, ou d'« espaces vides » dans le derme constitue de bons indices d'un dépôt de mucine. La confirmation histologique peut être obtenue par des colorations spéciales : bleu Alcian pH 2,5, fer colloïdal ou bleu de toluidine. La mucine est sensible à la hyaluronidase et est PAS-négative. La fixation en alcool absolu du tissu cutané peut améliorer le diagnostic. Récemment, l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-heparan sulfate a été proposée<sup>2</sup>.

La cause de l'accumulation anormale de mucine dans la peau reste inconnue. Le rôle de facteurs sériques comme les immunoglobulines et/ou les cytokines pouvant induire une augmentation de la synthèse des glycosaminoglycanes a été suggéré<sup>3</sup>. En effet, la présence d'immunoglobulines (mono- et polyclonales) ou d'autoanticorps circulants peut être mise en évidence au cours de certaines mucinoses cutanées comme le lichen myxoédémateux, le myxoédème prétilial associé à la maladie de Graves et la mucinose

papulo-nodulaire du lupus érythémateux. Toutefois, cette production excessive de mucine persiste après l'élimination de la paraprotéine IgG (lichen myxoédémateux) et des autoanticorps (myxoédème prétilial associé à la maladie de Graves). Des cytokines circulantes, comme l'interleukine-1 (IL-1), le *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et le *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) stimulent la synthèse des glycosaminoglycanes dans la peau et peuvent également jouer un rôle déterminant. Une diminution du catabolisme physiologique de la mucine peut également être impliquée.

Les mucinoses cutanées peuvent être associées à diverses pathologies systémiques : paraprotéinémie (scléromyxoédème, scléroédème) ; diabète (scléroédème) ; dysthyroïdie (myxoédème généralisé, myxoédème localisé prétilial) ; lupus érythémateux systémique (mucinose cutanée lupique).



### Classification

Les mucinoses cutanées se divisent en deux groupes :

- primaires : les lésions cliniques sont spécifiques et le dépôt de mucine constitue le signe histologique distinctif (encadré 44.A). On distingue les formes inflammatoires ou dégénératives, dermiques ou folliculaires, et les formes néoplasiques ou hamartomateuses ;
- secondaires : le dépôt de mucine est un signe histologique accessoire (encadré 44.B).

Ce chapitre envisage les aspects cliniques et histopathologiques et le traitement des mucinoses cutanées primaires. Les mucinoses secondaires dans lesquelles le dépôt de mucine est un simple signe histologique accessoire, sans expression clinique (lésions cutanées des connectivites, granulome annulaire...), ne seront pas discutées.

Mucinoses cutanées primaires

Mucinoses inflammatoires/dégénératives

Dermiques

- Lichen myxœdémateux ou mucinose papuleuse
  - Forme généralisée et sclérodermoïde (scléromyxœdème)
  - Localisé :
    - Forme discrète
    - Mucinose papuleuse acrale persistante
    - Mucinose cutanée infantile
    - Forme nodulaire (atypique tubéreuse de Jadassohn-Dössekker)
  - Formes atypiques
- Mucinose érythémateuse réticulée
- Sclérodème
- Mucinoses dysthyroïdiennes
  - Myxœdème localisé pré tibial
  - Myxœdème généralisé
- Mucinoses primaires des connectivites
- Mucinose cutanée juvénile spontanément régressive
- Mucinose cutanée focale
- Kyste mucoïde digital
- Diverses

Folliculaires

- Mucinose folliculaire de Pinkus
- Mucinose folliculaire ortiée

Mucinoses néoplasiques/hamartomateuses

- Nævi mucineux
- (Angio)myxome

44.A

Exemples de mucinoses secondaires

Mucinoses épidermiques

- Mycosis fongoïde
- Dermite spongiotique

Mucinoses dermiques

- Lupus érythémateux
- Dermatomyosite
- Sclérodermie
- Granulome annulaire
- Maladie de Degos
- Nécrose associée à l'injection d'interféron
- Réaction chronique du greffon contre l'hôte

Mucinoses folliculaires

- Lymphome
- Pseudolymphome
- Leucémie cutanée
- Dermite spongiotique
- Piqûres d'arthropodes

44.B

œdémateuse, érythémateuse ou brunâtre et sclérodermi-forme (fig. 44.2). Cette atteinte s'accompagne d'une perte de mobilité, en particulier de la bouche (limitation de l'ouverture buccale) et des doigts. Le visage est presque toujours atteint. L'apparition de rides longitudinales de la glabelle est un signe typique qui confère au patient un aspect léonin. Sur le dos des articulations interphalangiennes proximales, l'épaississement du pli cutané est à l'origine d'un bourrelet circulaire centré par une dépression centrale (signe du beignet)<sup>4</sup>. Les muqueuses, les paumes, les plantes et le scalp sont classiquement épargnés. Une raréfaction de la pilosité sourcilière, axillaire et pubienne est parfois notée. Des atteintes systémiques musculaires, articulaires, pulmonaires, rénales, cardiovasculaires et neurologiques<sup>5</sup> peuvent être présentes à des fréquences variables (tableau 44.2). Une gammapathie monoclonale de type IgG lambda est associée dans 90 % des cas, mais l'évolution vers un myélome est observée dans moins de 10 % des cas.

Tableau 44.1 Critères diagnostiques du lichen myxœdémateux

| Scléromyxœdème (lichen myxœdémateux généralisé)                                   | Lichen myxœdémateux localisé                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Éruption papuleuse généralisée et sclérodermoïde                                  | Éruption de papules (nodules et/ou plaques) sans infiltration sclérodermoïde |
| Triade microscopique : dépôts de mucine, fibrose et prolifération de fibroblastes | Dépôts de mucine avec prolifération variable de fibroblastes sans fibrose    |
| Gammapathie monoclonale                                                           | Absence de gammapathie monoclonale                                           |
| Absence de maladie thyroïdienne                                                   | Absence de maladie thyroïdienne                                              |



Mucinoses primaires inflammatoires ou dégénératives

Mucinoses dermiques

Lichen myxœdémateux (LiM) ou mucinose papuleuse

Le LiM est une maladie chronique qui se caractérise par une éruption de papules lichénoïdes d'allure cireuse de 2-3 mm de diamètre, isolées ou coalescentes et formant des nodules et/ou des plaques. On distingue deux types de LiM selon l'extension cutanée et la présence ou non d'une atteinte systémique associée : la forme généralisée et sclérodermoïde ou scléromyxœdème et la forme localisée<sup>4</sup> (tableau 44.1). Le scléromyxœdème touche le sujet d'âge moyen, entre 30 et 80 ans, sans prédominance de sexe. Il se caractérise par une éruption papuleuse généralisée et une induration sclérodermiiforme de la peau. La lésion élémentaire est une papule lichénoïde cireuse, de 2 à 3 mm de diamètre et reposant sur une base infiltrée et érythémateuse. Les papules sont groupées, coalescentes et adoptent fréquemment une disposition linéaire (fig. 44.1). La quasi-totalité du tégument peut être touchée, marquée par une infiltration

⑦ LiM lichen myxœdémateux



**Tableau 44.2** Principales manifestations systémiques extracutanées du scléromyxœdème

| Localisation    | Fréquence      | Signes cliniques                                                                                                                                        |
|-----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Œsophage        | 32 %           | Dysphagie par troubles du péristaltisme œsophagien                                                                                                      |
| Muscles         | 27 %           | Déficit musculaire proximal ou généralisé<br>Élévation des enzymes musculaires<br>Tracé électromyographique myogène                                     |
| Poumons         | 17 %           | Dyspnée<br>Atteinte restrictive ou obstructive et diminution de la capacité de diffusion du DLCO<br>Hypertension artérielle pulmonaire (exceptionnelle) |
| Système nerveux | 15 %           | Syndrome du canal carpien (10 %), neuropathie périphérique<br>Encéphalopathie, coma, accident vasculaire, convulsions, psychose                         |
| Articulations   | 10 %           | Arthralgies, arthrites migratrices, polyarthrite séronégative                                                                                           |
| Vaisseaux       | 9 %            | Syndrome de Raynaud                                                                                                                                     |
| Cœur            | Rare           | Myocarde : infarctus, troubles de conduction<br>Épanchement péricardique                                                                                |
| Œil             | Rare           | Épaississement palpébral, lagophthalmie (déficit de fermeture palpébrale), ectropion<br>Opacités cornéennes                                             |
| Larynx          | Exceptionnelle | Dysarthrie                                                                                                                                              |

Le LiM localisé est constitué de papules isolées ou coalescentes, sans induration sclérodermiforme cutanée, sans gammapathie monoclonale ni atteinte systémique associée<sup>4</sup> (tableau 44.1). Quatre sous-groupes sont définis :

1. la forme discrète atteignant le tronc et les extrémités (fig. 44.3)<sup>6</sup> ; elle est rapportée au cours de diverses affections : infection VIH<sup>7</sup>, syndrome des huiles toxiques espagnoles (ingestion d'huile de colza dénaturée), syndrome myalgie-éosinophilie (utilisation de produits contenant du L-tryptophane)<sup>8</sup> et infection par le virus de l'hépatite C<sup>9</sup> en particulier au Japon<sup>10</sup> ; une association avec l'obésité a été rapportée chez deux patients avec une résolution du LiM après perte de poids par régime diététique<sup>11</sup> ;
2. la mucinose papuleuse acrale persistante (fig. 44.4) où les papules sont localisées sur le dos des mains et les faces d'extension des poignets<sup>12,13</sup> ;



Coll. Dr F. Rongioletti, Gênes, Italie

**Fig. 44.1** Papules cireuses groupées, coalescentes et de disposition linéaire des doigts au cours du scléromyxœdème

3. la mucinose cutanée infantile, variante pédiatrique de la forme discrète<sup>14</sup> ;
4. la mucinose nodulaire ou myxœdème tubéreux atypique de Jadassohn-Dösseker, exceptionnelle (fig. 44.5).

Des formes familiales de mucinose papuleuse ont également été décrites, et correspondent à des formes familiales de LiM localisée ou à des entités distinctes. Des formes atypiques de LiM avec des caractéristiques intermédiaires entre le scléromyxœdème et le LiM localisé sont également décrites : scléromyxœdème sans gammapathie monoclonale, LiM localisé avec gammapathie monoclonale et/ou signes systémiques ou formes inclassables<sup>4</sup>.

Histologiquement, le scléromyxœdème est marqué par une triade typique associant des dépôts de mucine dans le derme réticulaire superficiel et moyen, une fibrose et une prolifération de fibroblastes. Une atrophie des follicules pileux et un infiltrat superficiel périvasculaire à lymphocytes et à plasmocytes peut être associé (fig. 44.6). Au cours du LiM localisé, le dépôt de mucine se circonscrit plus ou moins dans le derme superficiel et moyen et s'associe à une prolifération variable de fibroblastes, mais sans fibrose<sup>15</sup>. Le diagnostic différentiel anatomoclinique le plus important du scléromyxœdème se pose avec la dermopathie fibrosante néphrogénique ou fibrose systémique néphrogénique. Cette



Coll. Dr M. Dandurand, Nîmes



Coll. Dr M. Dandurand, Nîmes

**Fig. 44.2** Multiples papules cireuses, coalescentes et de disposition linéaire du cou (A) et du scalp (B) au cours du scléromyxœdème

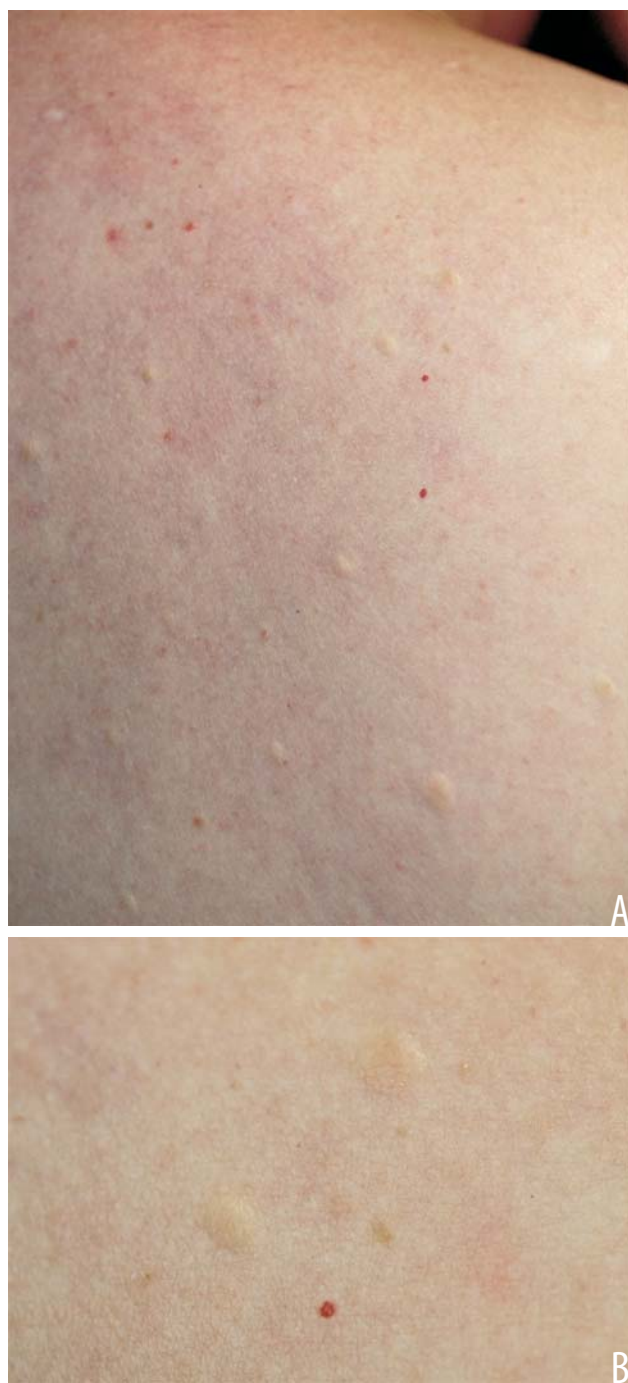


**Fig. 44.3** A. Papules couleur chair dispersées du tronc au cours de la forme discrète de lichen myxœdémateux sans étiologie mise en évidence B. Gros plan sur les papules

dernière entité diffère du scléromyxœdème par l'association constante à une insuffisance rénale, l'absence de gammapathie monoclonale et l'absence d'atteinte du visage<sup>16</sup>. La pathogénie du lichen myxœdémateux est inconnue. La signification de la gammapathie monoclonale associée est encore discutée. Le taux sérique de la paraprotéine n'est pas corrélé à l'extension de la maladie ni à sa progression. Si le sérum des patients atteints de scléromyxœdème stimule *in vitro* la prolifération des fibroblastes, l'immunoglobuline



Coll. Dr. F. Rongioletti, Gênes, Italie

**Fig. 44.4** Papules du dos des mains au cours d'une mucinose papuleuse acrale



A



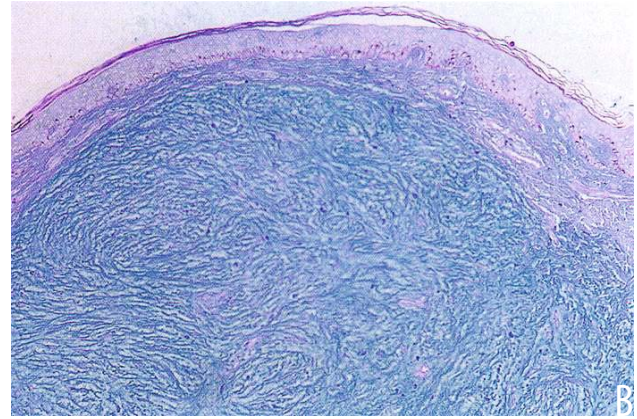
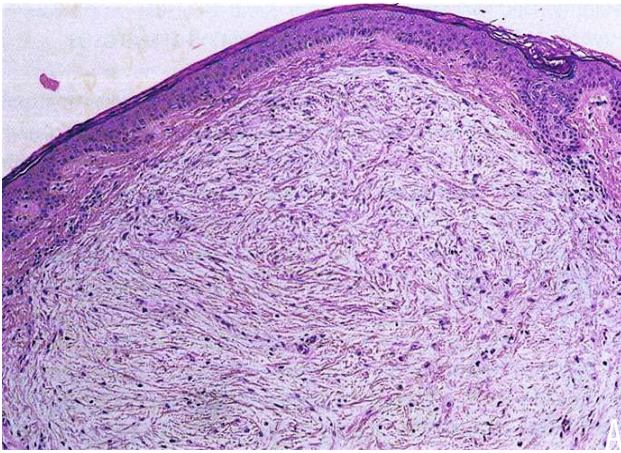
B

Coll. D. Bessis

**Fig. 44.5** Forme nodulaire de lichen myxœdémateux. A. Atteinte nodulaire du front et infiltration diffuse des paupières et du nez. B. Atteinte nodulaire du dos des mains.

associée et purifiée s'en est révélée incapable, suggérant un rôle pathogénique de facteurs sériques circulants différents de la paraprotéine. La rémission clinique du scléromyxœ-





Coll. Dr F. Rongioletti, Gênes, Italie

**Fig. 44.6** Atteinte histologique caractéristique au cours du scléromyxœdème. A. Coloration H & E dépôts de mucine dans le derme réticulaire, fibrose et prolifération de fibroblastes. B. La coloration bleu Alcian confirme les dépôts abondants de mucine.

dème observée après la transplantation de cellules souches autologues suggère que ces facteurs sériques peuvent dériver de la moelle osseuse. Le développement d'un scléromyxœdème dans les suites d'une réaction cutanée granulomateuse après injection intradermique d'un gel à l'acide hyaluronique suggère une forme de « maladie humaine adjuvante »<sup>17</sup>.

L'évolution du scléromyxœdème est imprévisible. Le pronostic peut être péjoratif en cas d'atteinte systémique, en particulier neurologique. Son traitement reste décevant. Le melphalan est la thérapie de choix aux États-Unis, soit en monothérapie, soit associé aux stéroïdes. Le rationnel d'une chimiothérapie au cours du scléromyxœdème est de traiter la dyscrasie plasmocytaire et la paraprotéïnémie secondaire. Le melphalan peut permettre une amélioration de l'induration cutanée, des symptômes généraux et une réduction du taux sérique de la paraprotéïnémie, mais au prix d'infections opportunistes graves et de néoplasies hématologiques responsables d'une mortalité chez près de 30 % des patients<sup>18</sup>. Le cyclophosphamide, le méthotrexate ou le chlorambucil ont des risques similaires et n'apportent pas de meilleurs résultats. Une corticothérapie systémique peut permettre une régression parfois complète des lésions cutanées mais cette régression est rarement définitive, dans un délai moyen de 2 à 3 mois<sup>18</sup>. La radiothérapie, l'électronthérapie, les rétinoïdes, la plasmaphérèse, la photophérèse extracorporelle et la puvathérapie sont d'efficacité variable. La plasmaphérèse associée au melphalan ou à des bolus intraveineux de corticoïdes et/ou de cyclophosphamide semble donner des résultats satisfaisants dans le coma scléromyxœdémateux. La dermabrasion peut être utile pour traiter le caractère inesthétique des lésions cutanées. Une efficacité anecdotique a été décrite avec le facteur de croissance granulocytaire au cours d'une neutropénie idiopathique, ainsi qu'avec la ciclosporine A et la 2-chlorodéoxyadénosine. Le traitement par IFN- $\alpha$  a permis soit une amélioration, soit une aggravation<sup>19</sup>. Récemment, de bons résultats ont été rapportés avec les immunoglobulines intraveineuses<sup>20</sup>, la transplantation de cellules souches autologues et le thalidomide<sup>21</sup>. Une régression spontanée,

même après quinze ans, a également été signalée<sup>4</sup>. Dans tous les cas, les traitements agressifs doivent être limités aux atteintes cutanées inesthétiques ou ayant des complications systémiques. La survenue d'une dysarthrie, d'une asthénie et de symptômes pseudogrippaux doit faire suspecter un coma myxœdémateux et conduire à une prise en charge hospitalière rapide du patient<sup>5</sup>.

Au cours du LiM localisé, aucun traitement n'est nécessaire. La corticothérapie locale peut parfois être suffisante dans la forme discrète et entraîner la régression des papules. Chez un patient infecté par le VIH, l'isotrétinoïne a permis une rémission complète. Une réponse anecdotique au pimecrolimus<sup>6</sup> a également été signalée. Une régression spontanée est possible dans toutes les formes de LiM<sup>22</sup>, y compris celles associées à l'infection VIH<sup>7</sup>. Les rares observations de mucinose papuleuse acrale persistante et de mucinose cutanée infantile ne semblent pas guérir spontanément, ni répondre à l'application topique de stéroïdes ou de hyaluronidase.

**Mucinose érythémateuse réticulée ou mucinose cutanée en plaque (syndrome REM, *midline mucinosis*)** La mucinose érythémateuse réticulée (REM) touche avec prédilection la femme entre 20 et 40 ans. Il s'agit d'une éruption persistante et photoaggravée, inconstamment prurigineuse (20 %), formée par des papules et des macules érythémateuses, confluentes en plaques ou d'allure réticulaire, localisée sur la zone médiodorsale ou médiothoracique<sup>23</sup> (fig. 44.7). L'atteinte du visage, des bras, de l'abdomen et de l'aîne est plus rare. L'histologie met en évidence, sous un épiderme normal, des dépôts de mucine le long des faisceaux de collagène du derme superficiel, associés à un infiltrat périvasculaire et parfois périfolliculaire de lymphocytes CD4<sup>+</sup>. L'immunofluorescence directe est habituellement négative<sup>15</sup>. Les phototests de provocation peuvent parfois reproduire les lésions cutanées<sup>24</sup>.

Le REM n'est pas, en général, associé à une maladie systémique ni à des anomalies biologiques. Il a rarement été décrit au cours du lupus érythémateux discoïde, de carcinomes mammaires ou coliques, du diabète, d'une dysthyroïdie (hyper- ou hypothyroïdie), d'une thyroïdite





**Fig. 44.7** Mucinose érythémateuse réticulée. A. Macules érythémateuses télangiectasiques confluentes et réticulaires du dos. B. Atteinte papuleuse confluyente photodistribuée sur la face antérieure du thorax.

d'Hashimoto, d'une thrombocytopénie, d'une gammopathie monoclonale ou d'une infection VIH<sup>7,23</sup>. Les contraceptifs oraux, les cycles menstruels, la grossesse, la chaleur peuvent être des facteurs aggravants.

Les antipaludéens de synthèse constituent le traitement



**Fig. 44.8** État sclérodermiforme par confluent de papules couleur chair du dos au cours du sclérodème de Buschke

de choix et sont généralement efficaces en 2 à 4 semaines. L'exposition au soleil doit être évitée et l'utilisation des photoprotecteurs est conseillée. Les antihistaminiques, les stéroïdes topiques, les tétracyclines et la griséofulvine sont inefficaces. Les stéroïdes systémiques donnent des résultats variables. Chez un patient psoriasique atteint également d'un syndrome REM, la ciclosporine a été un échec. Paradoxalement, la photothérapie UVA-1 a été rapportée comme étant ponctuellement efficace<sup>25</sup>. L'évolution chronique sur plusieurs années est habituelle, parfois au-delà de quinze ans ou est parfois spontanément favorable.

**Sclérodème** Cette affection se caractérise par une induration progressive, parfois pigmentée, de la partie supérieure du tronc (en pèlerine) et de la racine des membres (fig. 44.8), du visage et du cou, mais en épargnant les extrémités des membres<sup>26</sup>. L'atteinte du visage est marquée par un effacement des rides d'expression accompagné de difficultés de plissement du front, du sourire et de l'ouverture buccale. La langue et le pharynx peuvent également être touchés, à l'origine de troubles de la déglutition. Le terme de sclérodème de l'adulte (*scleredema adultorum*), initialement proposé pour le différencier du sclérodème néonatal, doit être abandonné en raison de la possibilité de cas infantiles de SB. Trois formes cliniques de SB sont identifiées :

- la forme la plus fréquente (55 %) débute brutalement dans les suites d'une infection des voies aériennes respiratoires, généralement streptococciques. Elle touche électivement les femmes d'âge moyen, parfois les enfants. Son pronostic est excellent et la résolution des symptômes survient en quelques mois à deux ans ;



Coll. D. Bessis

**Fig. 44.9** Myxœdème localisé prétilial : plaques érythémateuses lisses prétiliales

- la forme associée à un diabète sévère mal contrôlé (*sclerodema diabeticorum*) (20 %) s'observe surtout chez les hommes obèses. Son début est insidieux et sa durée prolongée, sans modification en cas d'équilibre satisfaisant du diabète ;
- la forme chronique sans étiologie infectieuse ou diabétique (25 %) comprend les formes de SB associées à une gammapathie monoclonale<sup>27</sup>. L'association SB et dysglobulinémie est rapportée dans une quarantaine d'observations avec une légère prédominance féminine et un âge moyen de début de 50 ans, plus précoce qu'au cours du type II. L'immunoglobuline monoclonale associée est de type IgG (deux tiers des cas) et majoritairement de type  $\kappa$ , plus rarement de type IgA ou IgM. Dans la plupart des cas, le SB précède la découverte de la dysglobulinémie de quelques mois à quelques années. L'association à un myélome multiple, y compris asymptomatique, est d'environ 45 %. D'autres associations plus rares sont décrites : macroglobulinémie de Waldenström, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, hyperparathyroïdie primaire, insulino-malin, carcinome de la vésicule biliaire<sup>28</sup>.

Des formes très limitées ont également été rapportées<sup>29</sup>. Les manifestations systémiques peuvent être présentes dans toutes les formes de SB : épanchement pleural ou péricardique, atteintes osseuse, oculaire, parotidienne ou cardiaque.

L'examen histologique met en évidence un épaississement du derme par des fibres collagènes œdémateuses, séparées par des dépôts de mucine parfois discrets tandis que l'épiderme est classiquement épargné. L'atteinte œdémateuse dermique peut s'étendre à l'hypoderme, progressivement remplacé par des fibres de collagène. Une atteinte histologique similaire peut s'observer en cas d'atteinte cardiaque ou musculaire striée.

La cause exacte du SB est inconnue. Une « hypersensibilité » streptococcique, une obstruction des canaux lymphatiques par une inflammation, l'hyperinsulinisme, un traumatisme préalable pourraient jouer un rôle. Aucun traitement spécifique n'est rapporté comme étant efficace. Les corticoïdes systémiques ou intralésionnels, le méthotrexate à faibles doses, la ciclosporine, la photothérapie de type PUVA ou

UVA1 longs et la photophérèse extracorporelle sont d'efficacité inconstante. Le traitement n'est pas nécessaire pour le scléroedème post-infectieux car il guérit spontanément en six mois à deux ans. En revanche, la régression du scléroedème associé au diabète est difficile et des décès ont été rapportés. Il n'existe pas de traitement spécifique et le contrôle de l'hyperglycémie n'améliore pas la dermatose. Occasionnellement, des résultats satisfaisants ont été rapportés avec le cyclophosphamide en « bolus » et la prednisone par voie orale, la puvathérapie et l'électronthérapie<sup>30</sup>. La ciclosporine à la dose de 5 mg/kg/j durant 5 semaines a également été utilisée avec succès. Les corticoïdes systémiques et intralésionnels, l'injection intralésionnelle de hyaluronidase, les antibiotiques, la D-pénicillamine, l'estradiol et les hormones thyroïdiennes, la physiothérapie, le méthotrexate ne semblent pas influencer l'évolution de la maladie. Au cours du scléroedème associé au myélome, la chimiothérapie spécifique du myélome peut améliorer l'atteinte cutanée. Dans tous les cas, les thérapeutiques agressives doivent être limitées aux rares cas compliqués de manifestations systémiques graves ou associés au myélome.

**Mucinoses dysthyroïdiennes** Le myxœdème localisé prétilial s'observe avec prédilection chez la femme (sex-ratio de 4/1). Il constitue un des signes tardifs de la maladie de



Coll. D. Bessis

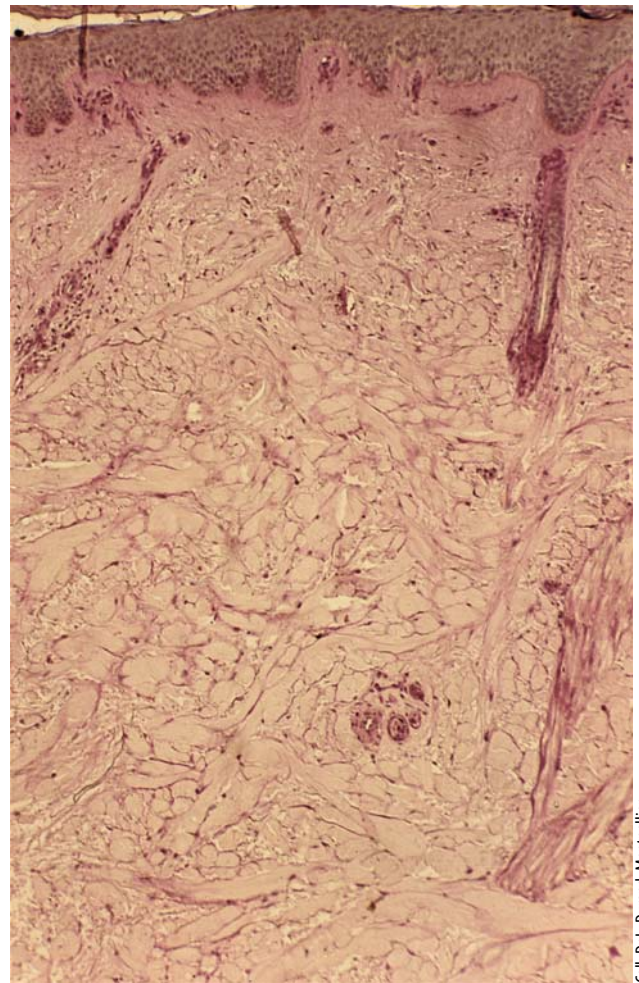
**Fig. 44.10** Myxœdème localisé prétilial : placards brunâtres et érythémateux, symétriques au cours d'une maladie de Basedow



Basedow, se développant préférentiellement au cours de la 2<sup>e</sup> année qui suit le diagnostic ou le traitement de l'hyperthyroïdie. Il est présent chez 1 à 5 % des patients atteints de maladie de Basedow et jusqu'à 25 % en cas d'exophtalmie associée. Il peut également être observé au cours de la thyroïdite d'Hashimoto sans thyrotoxicose, de l'hypothyroïdie dans les suites du traitement de la maladie de Basedow et chez les patients euthyroïdiens. Un facteur sérique autre que le LATS (*long-acting thyroid stimulating hormone*) pourrait favoriser la production de mucine par les fibroblastes. Un facteur de croissance *insulin-like*, des traumatismes et l'obstruction lymphatique secondaire aux dépôts de mucine peuvent également jouer un rôle pathogénique<sup>31</sup>.

Le myxoédème localisé se manifeste par diverses formes cliniques : nodules, plaques érythémateuses (fig. 44.9) ou couleur peau normale, parfois brunâtres ou jaunâtres, cireuses et indurées, conférant un aspect en « peau d'orange »<sup>32</sup> (fig. 44.10). Les lésions touchent avec prédilection les régions antéro-latérales des jambes et des pieds. Elles peuvent également débuter par un œdème diffus des mêmes régions, ne prenant pas le godet, et évoluer vers un état éléphantiasique. Le myxoédème prétilial peut toucher plus rarement le visage, les épaules, les bras, la partie inférieure de l'abdomen, les cicatrices et les sites de greffes. Les plaques étendues sont souvent douloureuses et prurigineuses. Une hypertrichose et une hyperhidrose peuvent être présentes, classiquement confinées en regard de la peau prétiliale myxoédémateuse. La morbidité associée est minime. Le nerf péronier peut être engainé par les dépôts de mucine se compliquant d'un steppage ou d'une gêne à la dorsiflexion. Du point de vue histopathologique, le myxoédème localisé se caractérise par d'abondants dépôts de mucine situés dans le derme réticulaire, séparant les faisceaux collagènes et épaississant le derme (fig. 44.11). Une bande de derme superficiel (derme papillaire) est épargnée sous un épiderme fréquemment hyperkératosique, papillomateux et acanthosique. Il existe également un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et périfolliculaire associé à des mastocytes et des grands fibroblastes étoilés. Le nombre de fibres élastiques est réduit. Le diagnostic différentiel se pose avec le lichen chronique ou hypertrophique, le lymphoedème et un état éléphantiasique, mais ces dernières affections ne comportent pas de dépôts de mucine et, classiquement, ne sont pas associées à une maladie thyroïdienne.

Le traitement est décevant. Les lésions de petite taille sont asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement. Les localisations plus étendues peuvent être douloureuses. La corticothérapie locale forte, sous occlusion ou par injection intralésionnelle (triamcinolone, 10 mg/ml, 1 fois par mois) peuvent être efficaces. Les greffes cutanées peuvent être suivies de récives. L'octréotide, un analogue de la somatostatine, a été proposé pour traiter le myxoédème ou pour éviter les récives après exérèse chirurgicale<sup>33</sup>. Récemment, des cas de myxoédème prétilial en relation avec un lymphoedème ou une stase ont été traités avec succès par la contention élastique ou par une compression pneumatique de la jambe. La plasmaphérèse, utilisée pour traiter l'exophtalmie associée à la maladie de Basedow, donne des résul-



Coll. Dr L. Durand, Montpellier

**Fig. 44.11** Histologie du myxoédème localisé prétilial : abondants dépôts de mucine du derme réticulaire séparant les faisceaux collagène et épaississant le derme

tats variables. Le traitement de la maladie thyroïdienne n'améliore pas les lésions cutanées, en général, mais des régressions spontanées après 3 à 5 ans d'évolutivité sont signalées.

Le myxoédème généralisé est une manifestation grave de l'hypothyroïdie liée à l'accumulation diffuse de mucine dans le derme et d'autres tissus. Cette hypothyroïdie peut être congénitale, juvénile ou acquise. La pathogénie est inconnue, mais semble impliquer une dégradation incomplète de la mucine plutôt qu'une augmentation de sa synthèse. L'hypothyroïdie congénitale atteint près d'une naissance sur 5 000 et peut être à l'origine d'un syndrome caractérisé par un nanisme, un retard mental, des lésions cutanées et systémiques. Les tissus périorbitaires, la langue, les lèvres, les mains et les organes génitaux sont œdématisés et confèrent un aspect bouffi. Les ongles et les cheveux sont secs et cassants, et une alopecie est classique. La présence d'un bourrelet claviculaire peut évoquer le diagnostic.

L'hypothyroïdie juvénile se développe chez des enfants euthyroïdiens. Le développement physique et mental est anormal et la maturité sexuelle retardée. Il peut exister une hypertrichose des épaules et de la partie haute du dos.



L'hypothyroïdie de l'adulte est la forme la plus commune. Elle s'observe chez la femme d'âge moyen et est déclenchée par une thyroïdite d'Hashimoto, un traitement de l'hyperthyroïdie (habituellement la maladie de Basedow) ou, plus rarement, une insuffisance hypophysaire ou hypothalamique. Le début est souvent non spécifique, marqué par une asthénie physique et psychique, une prise de poids, une constipation, des crampes des jambes, une perte d'appétit et une frilosité. Le visage est apathique, les paupières, les lèvres, la langue et les mains sont œdématisés, le nez est élargi et la voix rauque et bredouillante. La peau est pâle, froide, cireuse et sèche. Le manque de sudation entraîne une xérose cutanée parfois ichtyosiforme ou un eczéma craquelé. Les paumes et les plantes peuvent avoir une coloration jaune-orangée en raison d'une hypercaroténémie secondaire. Les cheveux et les ongles sont secs et cassants, et une alopecie non cicatricielle est classiquement présente. Il peut s'y associer un purpura des extrémités, une cyanose acrale, un retard de cicatrisation et des xanthomes<sup>32</sup>. Histologiquement, les dépôts de mucine sont surtout périvasculaires et périfolliculaires, séparant les faisceaux collagènes et peuvent atteindre l'hypoderme et les nerfs. Le nombre de fibroblastes n'est pas augmenté, mais les fibres élastiques sont diminuées. Tous les signes du myxoedème sont réversibles avec la restauration de la fonction thyroïdienne.

**Mucinoses primaires des connectivites** Des mucinoses papulo-nodulaires ou en plaques, dites primaires, peuvent accompagner ou précéder une connectivite. Il s'agit le plus souvent d'un lupus érythémateux, plus rarement d'une dermatomyosite ou d'une sclérodermie systémique. Ces mucinoses diffèrent de simples dépôts de mucine, infracliniques, mis en évidence en petite quantité dans le derme réticulaire au cours de ces affections (mucinoses secondaires).

La *mucinoase papulo-nodulaire au cours du lupus érythémateux (mucinoase cutanée lupique)* est présente chez 1,5 % des patients souffrant d'un lupus érythémateux<sup>34</sup>. Une prépondérance masculine est observée au Japon<sup>35</sup>. Les lésions sont constituées de papules ou de petits nodules de couleur peau normale (fig. 44.12), parfois rougeâtres, asymptomatiques. Rarement, ces nodules forment des larges plaques avec une dépression centrale. À jour frisant, la peau a un aspect « en mottes » tout à fait caractéristique. Le dos, le décolleté et la région deltoïdienne sont les sites les plus communément atteints. L'exposition solaire peut provoquer ou aggraver la maladie.

La mucinoase papulo-nodulaire peut précéder le lupus ou en être contemporaine. Son évolutivité clinique peut être corrélée, avec la maladie sous-jacente. Dans 75 % des cas, le lupus systémique est compliqué d'une atteinte rénale et articulaire. Un lupus discoïde ou subaigu peuvent également être associés<sup>36</sup>.

Sur le plan histologique, la mucine est abondante dans le derme supérieur et moyen, mais peut également s'étendre à l'hypoderme. Il existe un infiltrat lymphocytaire modéré et l'épiderme est épargné. L'immunofluorescence directe peut mettre en évidence une bande lupique<sup>14</sup>.

Le traitement correspond à celui du lupus. Peu de patients



Coll. D. Bessis

**Fig. 44.12** Papules couleur de la peau normale de la face externe du bras au cours d'une mucinoase lupique

répondent aux antipaludéens de synthèse et la plupart d'entre eux nécessitent des stéroïdes systémiques. Les injections intralésionnelles de hyaluronidase (1 000 UI dans 30 ml de solution physiologique et 10 ml de carbocaïne et d'adrénaline), proposées pour les nodules de grande taille, ont pu entraîner une réduction des lésions. Dans quelques cas, la mucinoase papulo-nodulaire ne s'améliore pas malgré la rémission du lupus.

La *mucinoase primaire au cours de la dermatomyosite (DM)* succède le plus souvent aux manifestations musculaires et se caractérise par de larges plaques érythémateuses et infiltrées sur le tronc<sup>37</sup>.

La *mucinoase primaire au cours de la sclérodermie (ScS)* se caractérise par des éruptions papulo-nodulaires ou, plus rarement, des larges bandes érythémateuses sur les membres<sup>38</sup>. L'évolution des mucinoses primaires au cours de la DM ou de la ScS n'est pas toujours parallèle à celle de ces connectivites et leur thérapeutique est non codifiée.

**Mucinoase cutanée juvénile spontanément régressive** Initialement considérée comme une variante de LiM localisé, cette affection rare est actuellement clairement individualisée. Près d'une quinzaine d'observations pédiatriques (13 mois à 15 ans) sont rapportées jusqu'à présent<sup>39</sup>. Quelques observations adultes sont également décrites, mais seulement deux sont cliniquement similaires aux observations juvéniles, les autres cas ressemblant plutôt à un LiM avec une guérison spontanée<sup>40</sup>. Cette affection se caractérise par les critères suivants :

- éruption aiguë de papules multiples, parfois organisées en plaques linéaires, sur le visage, le cou, le cuir chevelu, l'abdomen et les cuisses ;
- nodules mucineux cutanés profonds sur le visage, associés à un œdème périorbitaire et périarticulaire ;
- présence de symptômes systémiques : fièvre, arthralgies, faiblesse et douleurs musculaires.

Il n'existe pas de paraprotéïnémie associée, de plasmocytose médullaire ou de dysthyroïdie. Au point de vue histologique, les papules sont constituées de dépôts de mucine avec une infiltrat inflammatoire modéré et une petite augmentation du nombre de fibroblastes. Les nodules comportent des dépôts mucineux plus profonds avec une bande de fibrose et une prolifération fibroblastique<sup>35</sup>. La guéri-



**Fig. 44.13** Kyste mucoïde digital localisé en regard de l'articulation interphalangienne distale

son est spontanée après une période variant de quelques semaines à huit mois.

**Mucinoïse cutanée focale** La mucinoïse cutanée focale touche surtout les adultes et peut rarement être liée à une dysthyroïdie (sans myxoédème), à un REM ou un scléromyxoédème<sup>41</sup>. La lésion élémentaire, habituellement unique, est une papule, une plaque ou un nodule asymptomatique, de couleur peau normale à blanche, d'une taille approximative comprise entre 0,4 et 1,2 cm. L'ensemble du tégument peut être touché à l'exception des surfaces articulaires des mains et des pieds. L'atteinte orale n'est pas rare. Le diagnostic est histologique. La mucine est présente dans l'ensemble du derme supérieur et moyen et épargne l'hypoderme. Des espaces fissuraires, mais sans kyste, sont présents, associés à des fibroblastes fusiformes ou étoilés, positifs à la vimentine. De plus, il existe un infiltrat modéré de dendrocytes, en partie positifs pour le facteur XIIIa et le CD34<sup>42</sup>. Les fibres élastiques et réticulaires sont absentes, et les capillaires sont en nombre normal. La mucinoïse cutanée focale est liée à une réaction mucipare du tissu conjonctif en réponse à des stimuli aspécifiques.

**Kyste mucoïde digital** Le kyste mucoïde digital est une lésion fréquente, le plus souvent unique, qui se présente sous la forme d'un nodule kystique, presque translucide, dépassant rarement 2 cm et siégeant avec prédilection sur la dernière phalange des doigts<sup>43</sup>. Le caractère multiple des lésions ou une atteinte des orteils est plus rare. La mucine provient des cellules synoviales et des fibroblastes dermiques. Les kystes mucoïdes dérivés des cellules synoviales se localisent en regard des articulations interphalangiennes distales (fig. 44.13) et sont liés à une herniation de la cavité articulaire. En revanche, les kystes mucoïdes dérivés des fibroblastes sont présents à proximité du lit unguéal (fig. 44.14). Divers traitements sont proposés : laser, cryothérapie, électrocoagulation, incision-drainage, ponctions évacuatrices répétées, injection intralésionnelle de triamcinolone ou de substances sclérosantes. Les récives sont fréquentes. L'excision d'un éventuel nodule ostéophytique articulaire sous-jacent est conseillée.



**Fig. 44.14** Kyste mucoïde du lit unguéal responsable d'une dépression canalaire longitudinale de la tablette en regard

### Mucinoses folliculaires

Elles regroupent la mucinoïse folliculaire de Pinkus et la mucinoïse folliculaire ortiée. À l'exception de ces entités, la présence de mucine au niveau folliculaire constitue un épiphénomène histologique fréquemment observé au cours des lymphomes cutanés à cellules T.

**Mucinoïse folliculaire de Pinkus (alopécie mucineuse, mucinoïse folliculaire)** Cette affection rare touche avec prédilection les enfants et les adultes dans leur troisième ou quatrième décennie. La forme bénigne idiopathique se caractérise par une éruption aiguë ou subaiguë d'une ou de plusieurs plaques de papules folliculaires<sup>44</sup>. Les lésions sont



**Fig. 44.15** Large macule érythémateuse et finement squameuse de la joue au cours d'une mucinoïse folliculaire de Pinkus

limitées au visage (fig. 44.15) et au cuir chevelu où elles entraînent une alopecie. Une atteinte alopeciante des sourcils est évocatrice. Des lésions nodulaires, annulaires, à type de spicules kératosiques et acnéiformes ont également été rapportées<sup>45</sup>. La forme classique des sujets plus âgés se caractérise par des plaques plus nombreuses et plus larges qui touchent les extrémités, le tronc et le visage. Cette dernière forme est plus probablement une forme secondaire puisque son association à un lymphome à cellules T est fréquente.

La mucine s'accumule à l'intérieur du follicule pileux et des glandes sébacées causant la séparation des kératinocytes. Dans les lésions plus avancées, les follicules pileux font place à des espaces kystiques contenant de la mucine, des cellules inflammatoires et des kératinocytes altérés. Il existe également un infiltrat périfolliculaire de lymphocytes, d'histiocytes et d'éosinophiles. La différence entre les formes bénignes idiopathiques et secondaires du sujet âgé est beaucoup plus difficile sans critère distinctif fiable. L'existence même de la mucinose de Pinkus a d'ailleurs été remise en question et est considérée par certains auteurs comme une forme fruste de mycosis fongoïde<sup>46</sup>. Les signes qui plaident en faveur de la forme de Pinkus sont le jeune âge, le caractère solitaire ou limité des lésions sur le visage ou le cou, l'absence d'infiltrat épidermotrope et de lymphocytes atypiques. La recherche d'un réarrangement monoclonal n'est pas contributif et une stratégie de surveillance est obligatoire. La mucine déposée dans les follicules est composée d'acide hyaluronique mais son mécanisme de production est inconnu. Une réaction auto-immune à cellules T stimulant les kératinocytes folliculaires à produire de la mucine a été envisagée. Une réaction à des antigènes persistants comme *Staphylococcus aureus* a également été suggérée.

Aucun traitement n'est rapporté comme étant efficace mais la mucinose de Pinkus guérit spontanément en deux à quatre mois. Les corticoïdes topiques, intralésionnels ou systémiques, la photothérapie (PUVA, UVB, UVA1, Re-PUVA), la radiothérapie, la disulone, les antipaludéens de synthèse, l'indométacine topique à 1 %, la minocycline, l'isotrétinoïne orale et l'interféron  $\alpha$ -2b ont permis des améliorations dans quelques observations ponctuelles<sup>47</sup>.

**Mucinose folliculaire ortiée** Il s'agit d'une maladie très rare qui touche les hommes d'âge moyen (50 ans), à peau couperosique. L'éruption se caractérise par des papules érythémateuses, lisses, ortiées ou des plaques pseudo-urticariennes se développant sur les zones séborrhéiques du visage, du cou, plus rarement du cuir chevelu et du thorax. Une fine desquamation peut être observée en fin de poussée. En cas d'atteinte des régions pileuses, il n'existe pas d'alopecie ni de bouchon folliculaire. Le prurit est constant, modéré à intense. La maladie est chronique et évolue par poussées irrégulières de quelques jours, sur une période variant de deux mois à quinze ans. Il n'y a pas d'atteinte systémique associée ni d'évolution lymphomateuse associée. Histologiquement, il existe des cavités pseudokystiques remplies de mucine, obturant les canaux sébacés et remplaçant les follicules pileux. Dans la partie supérieure



Coll. Dr H. Serpier, Reims

**Fig. 44.16** Myxome cutané : papules érythémateuses du sein gauche (d'après Bernardeau K, Serpier H, Salmon-Ehr V et al. Multiple and isolated cutaneous myxomas. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125:30-33)

du derme supérieur, on note la présence d'un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire et périvasculaire parfois indistinguishable de la forme de Pinkus. Le pronostic est favorable. L'exposition solaire a été rapportée comme étant efficace chez un petit nombre des patients. Les antipaludéens ont été efficaces dans deux cas<sup>48</sup> et la disulone dans un autre<sup>49</sup>.



## Mucinoses primaires (spécifiques) hamartomateuses/néoplasiques

### Hamartome (naevi) mucineux

L'hamartome mucineux est congénital ou à début infantile. Il est constitué d'une plaque papuleuse unilatérale et de distribution linéaire, localisée avec prédilection sur les extrémités supérieures et le tronc<sup>50,51</sup>. Histologiquement, le dépôt de mucine est présent de façon diffuse dans le derme superficiel et associé à une disparition des fibres collagènes et élastiques. L'épiderme peut être normal ou peut comporter une hyperkératose et une acanthose avec une elongation des crêtes interpapillaires proche de l'hamartome épidermique. Dans ce dernier cas, l'hamartome mucineux est combiné, associant des aspects d'hamartome du type épidermique et à protéoglycanes. Récemment, sous le terme de « fibrokératomes mucineux acraux » ont été rapportées des lésions kératosiques et mucineuses héréditaires des mains<sup>52</sup>.

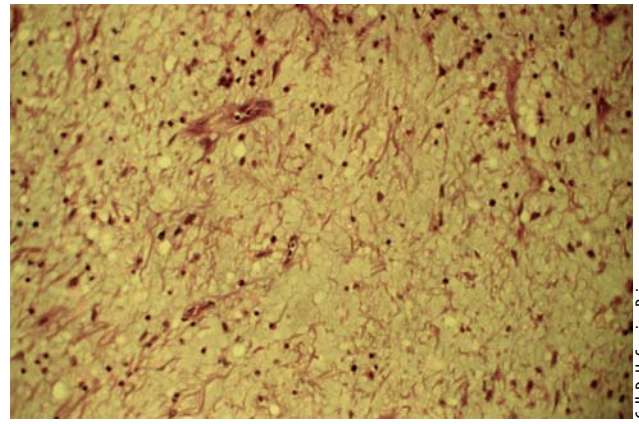
### (Angio)myxome

Le myxome cutané est une tumeur bénigne acquise<sup>53</sup>. Les termes « angiomyxome » et « myxome » sont synonymes. L'aspect clinique est peu spécifique : papules, nodules ou polypes couleur de la peau normale ou rose foncé (fig. 44.16). La taille est variable de quelques millimètres à quelques centimètres. Les myxomes sont le plus souvent uniques. Les myxomes multiples peuvent représenter une manifestation du complexe de Carney associant, à des fréquences variables, les éléments suivants : myxomes



cutanés, myxomes cardiaques principalement auriculaires, lésions cutané-muqueuses pigmentées, tumeurs testiculaires et hyperactivité endocrinienne.

Histologiquement, il s'agit d'une trame myxoïde du derme et de l'hypoderme où sont dispersés des fibroblastes polymorphes, des mastocytes et des fibres collagènes et réticulaires (fig. 44.17). On observe également des cellules multinucléées avec des figures mitotiques régulières. Les capillaires sont typiquement dilatés et proéminents. La composante épithéliale est formée de kystes cornés ou de proliférations d'aspect trichoblastique. Les critères de distinction avec la mucinose cutanée focale sont une taille plus importante, un dépôt mucineux lobulé et bien démarqué qui atteint aussi l'hypoderme, l'aspect proéminent et dilaté des capillaires, la composante épithéliale et les fibres réticulaires proéminentes. Cette distinction est importante car le myxome est une véritable tumeur bénigne qui peut récidiver en cas d'excision incomplète.



Coll. Dr H. Serpier, Reims

**Fig. 44.17** Trame myxoïde basophile à la coloration hématoxyne-éosine-safran-bleu astra ( $\times 100$ ) (d'après Bernardeau K, Serpier H, Salmon-Ehr V *et al.* Multiple and isolated cutaneous myxomas. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125:30-33)

- 1 Rongioletti F, Rebora A. The new cutaneous mucinoses : a review with an up-to-date classification of cutaneous mucinoses. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; **24**:265-270.
- 2 Warner TE, Wrone DA, Williams EC *et al.* Heparan sulphate proteoglycan in scleromyxedema promotes FGF-2 activity. *Pathol Res Pract* 2002 ; **198**:701-707.
- 3 Pandya AG, Sontheimer RD, Cockerell CJ *et al.* Papulonodular mucinosis associated with systemic lupus erythematosus : possible mechanisms of increased glycosaminoglycan accumulation. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; **32**:199-205.
- 4 Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; **44**:273-281.
- 5 Rongioletti F, Hazini A, Rebora A. Coma associated with scleromyxedema and interferon alfa therapy. Full recovery after steroids and cyclophosphamide combined with plasmapheresis. *Br J Dermatol* 2001 ; **144**:1283-1284.
- 6 Sulis DJ, Harford R, O'Neil JT. Discrete papular form of lichen myxedematosus : a case report and review of the literature. *Cutis* 2005 ; **75**:105-112.
- 7 Rongioletti F, Ghigliotti G, De Marchi R *et al.* Cutaneous mucinoses and HIV infection. *Br J Dermatol* 1998 ; **139**:1077-1080.
- 8 Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous toxic mucinoses. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **26**:789-790.
- 9 Rongioletti F, Rebora A. Worsening of lichen myxedematosus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; **38**:760-761.
- 10 Banno H, Takama H, Nitta Y *et al.* Lichen myxedematosus associated with chronic hepatitis C. *Int J Dermatol* 2000 ; **39**:212-214.
- 11 Saez-Rodriguez M, Garcia-Bustinduy M, Lopez-Alba A *et al.* Localized lichen myxoedematosus (papular mucinosis) associated with morbid obesity : report of two cases. *Br J Dermatol* 2003 ; **148**:165-168.
- 12 Rongioletti F, Rebora A, Crovato F. Acral persistent papular mucinosis : a new entity. *Arch Dermatol* 1986 ; **122**:1237-1239.
- 13 Harris JE, Purcell SM, Griffin TD. Acral persistent papular mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **51**:982-988.
- 14 Podda M, Rongioletti F, Greiner D *et al.* Cutaneous mucinosis of infancy : is it a real entity or the paediatric form of lichen myxoedematosus (papular mucinosis) ? *Br J Dermatol* 2001 ; **144**:590-593.
- 15 Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinoses : microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2001 ; **23**:257-267.
- 16 Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; **18**:614-617.
- 17 Rongioletti F, Cattarini G, Sottofattori E, Rebora A. Granulomatous reaction after intradermal injections of hyaluronic acid gel. *Arch Dermatol* 2003 ; **139**:815-816.
- 18 Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; **33**:37-43.
- 19 Rongioletti F, Rebora A. Paradoxical effect of interferon alfa on lichen myxedematosus. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; **43**:730.
- 20 Lister RK, Jolles S, Whittaker S *et al.* Scleromyxedema : response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). *J Am Acad Dermatol* 2000 ; **43**:403-408.
- 21 Sansbury JC, Cocuorocchia B, Jorizzo JL *et al.* Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **51**:126-131.
- 22 Kwon OS, Moon SE, Kim JA, Cho KH. Lichen myxedematosus with rapid spontaneous regression. *Br J Dermatol* 1997 ; **136**:295-296.
- 23 Braddock SW, Davis CS, Davis RB. Reticular erythematous mucinosis and thrombocytopenic purpura : report of a case and review of the world literature, including plaque-like cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; **19**:859-868.
- 24 Adamski H, Le Gall F, Chevrant-Breton J. Positive photobiological investigation in reticular erythematous mucinosis syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004 ; **20**:235-238.
- 25 Meewes C, Henrich A, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of reticular erythematous mucinosis with UV-A1 radiation. *Arch Dermatol* 2004 ; **140**:660-662.
- 26 Venencie PY, Powell FC, Su WP. Scleroderma : A review of thirty-three cases. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; **11**:128-134.
- 27 Ohta A, Uitto J, Oikarinen AI *et al.* Paraproteinemia in patients with scleredema. Clinical findings and serum effects on skin fibroblasts in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; **16**:96-107.
- 28 Manchanda Y, Das S, Sharma VK, Srivastava DN. Scleredema associated with carcinoma of the gall bladder. *Br J Dermatol* 2005 ; **152**:1373-1374.
- 29 Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP *et al.* Scleredema adultorum of Buschke presenting as periorbital edema : a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; **52** (Suppl): 41-44.
- 30 Bowen AR, Smith L, Zone JJ. Scleredema adultorum of Buschke treated with radiation.

*Arch Dermatol* 2003 ; **139**:780-784.

- 31 Bull RH, Coburn PR, Mortimer PS. Pretibial myxoedema : a manifestation of lymphoedema ? *Lancet* 1993 ; **341**:403-404.
- 32 Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **26**:885-902.
- 33 Felton J, Derrick EK, Prince ML. Successful combined surgical and octreotide treatment of severe pretibial myxoedema reviewed after 9 years. *Br J Dermatol* 2003 ; **148**:825-826.
- 34 Rongioletti F, Parodi A, Rebora A. Papular and nodular mucinosis as a sign of lupus erythematosus. *Dermatologica* 1990 ; **180**:221-223.
- 35 Kanda N, Tsuchida T, Watanabe T *et al.* Cutaneous lupus mucinosis : a review of our cases and the possible pathogenesis. *J Cutan Pathol* 1997 ; **24**:553-558.
- 36 Sontag M, Lehman P, Megahed M *et al.* Papulonodular mucinosis associated with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2003 ; **206**:326-329.
- 37 Tan E, Tan SH, Ng SK. Cutaneous mucinosis in dermatomyositis associated with a malignant tumor. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; **48**:S41-42.
- 38 Martin-Bracciani N, Cogrel O, Beylot-Barry M *et al.* Mucinoze en bandes et sclérodermie systémique. *Ann Dermatol Venerol* 2004 ; **131**:361-364.
- 39 Cowen EW, Scott GA, Mercurio MG. Self-healing juvenile cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **50**:S97-100.
- 40 Sperber BR, Allee J, James WD. Self-healing papular mucinosis in an adult. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **50**:121-123.
- 41 Rongioletti F, Amantea A, Balus L *et al.* Cutaneous focal mucinosis associated with reticular erythematous mucinosis and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; **24**:656-657.
- 42 Wilk M, Schmoeckel C. Cutaneous focal mucinosis — a histopathological and immunohistochemical analysis of 11 cases. *J Cutan Pathol* 1994 ; **21**:446-452.
- 43 De Berker D, Lawrence C. Ganglion of the distal interphalangeal joint (myxoid cyst) : therapy by identification and repair of the leak of joint fluid. *Arch Dermatol* 2001 ; **137**:607-610.
- 44 Brown HA, Gibson LE, Pujol RM *et al.* Primary follicular mucinosis : long term follow-up of patients younger than 40 years with and without clonal T-cell receptor gene rearrangement. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; **47**:856-862.
- 45 Wittenberg GP, Gibson LE, Pittelkow MR *et al.* Follicular mucinosis presenting as an acneiform eruption : report of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; **38**:849-851.
- 46 Cerroni L, Fink-Puches R, Back B, Kerl H. Follicular mucinosis. A critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2002 ; **138**:182-189.
- 47 Von Kobyletzki G, Kreuter JA, Nordmeier R *et al.* Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA1 cold light phototherapy. *Dermatology* 2000 ; **201**:76-77.
- 48 Crovato F, Nazzari G, Nunzi E *et al.* Urticaria-like follicular mucinosis. *Dermatologica* 1985 ; **170**:133-135.
- 49 Harthi FA, Kudwah A, Ailan A *et al.* Urticaria-like follicular mucinosis responding to dapsone. *Acta Derm Venereol* 2003 ; **83**:389-390.
- 50 Rongioletti F, Rebora A. Mucinous nevus. *Arch Dermatol* 1996 ; **132**:1522-1523.
- 51 Chang SE, Kang SK, Kim ES *et al.* A case of congenital mucinous nevus : a connective tissue nevus of the proteoglycan type. *Pediatr Dermatol* 2003 ; **20**:229-231.
- 52 Moulin G, Balme B, Thomas L. Familial multiple acral mucinous fibrokeratomas. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; **38**:999-1001.
- 53 Wilk M, Schmoeckel C, Kaiser HW *et al.* Cutaneous angiomyxoma : a benign neoplasm distinct from cutaneous focal mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; **33**:352-355.



# 45

## Xanthomatoses

Henri Adamski

### Aspects cliniques 45-1

*Xanthélasma ou xanthomes palpébraux* 45-1

*Xanthochromie striée palmaire* 45-1

*Xanthomes plans* 45-2

*Xanthomes éruptifs* 45-2

*Xanthomes tubéreux* 45-2

*Xanthomes tendineux* 45-2

### Aspect anatomopathologique 45-2

### Étiologies 45-3

### Xanthomatoses avec dyslipoprotéinémie familiale 45-3

*Hyperchylomicronémie (type I)* 45-3

*Hypercholestérolémie (type IIa)* 45-3

*Hyperlipidémies mixtes (types IIb et III)* 45-4

*Hypertriglycéridémie de type IV* 45-4

*Hypertriglycéridémie combinée de type V* 45-4

*Dyslipoprotéinémie primitive avec accumulation de stérols anormaux* 45-4

### Xanthomatoses avec dyslipoprotéinémie secondaire 45-5

*Endocrinopathies* 45-5

*Cholestases* 45-5

*Syndrome néphrotique* 45-5

*Intoxication alcoolique* 45-5

*Origine médicamenteuse* 45-5

*Autres causes* 45-5

### Xanthomatoses normolipidémiques 45-5

*Xanthomatoses secondaires ou épiphénomènes* 45-5

*Xanthogranulome nécrobiotique* 45-5

*Xanthoma disseminatum de Montgomery* 45-6

*Xanthomes plans diffus* 45-7

*Xanthogranulome juvénile* 45-7

*Xanthome papuleux* 45-8

*Xanthome verruciforme* 45-8

### Traitement 45-8

*Traitement local des xanthomes* 45-8

*Prise en charge d'une hyperlipidémie* 45-8

### Références 45-8

**L**es xanthomatoses sont caractérisées par l'apparition de néoformations cutanées jaunâtres, appelées xanthomes, constituées essentiellement de cellules macrophagiques riches en granulations lipidiques faites de cholestérol et de triglycérides.



### Aspects cliniques <sup>1,2</sup>

Les manifestations cliniques des xanthomes varient en fonction de leur topographie. La coloration jaune de ses lésions peut parfois manquer, mais la vitropression la met presque toujours en valeur. Les xanthomes peuvent constituer le symptôme d'une maladie générale du métabolisme lipidique, d'une altération cellulaire locale, ou d'une histiocytose généralisée.

### Xanthélasma ou xanthomes palpébraux

C'est la forme la plus fréquente des xanthomes cutanés. Il débute sur l'angle des paupières supérieures et inférieures par des papules mollasses, pouvant confluer en nappes jaunâtres. Il est souvent bilatéral et symétrique (fig. 45.1). Les lésions précoces peuvent être confondues avec un grain de millium ou un syringome. Seulement la moitié des patients

porteurs d'un xanthélasma est atteinte d'une hyperlipidémie, le plus souvent liée à une hypercholestérolémie.

### Xanthochromie striée palmaire

Il s'agit d'une infiltration linéaire jaune des plis de flexion des paumes et des doigts. Elle est caractéristique d'une hyperlipidémie mixte de type III et est à distinguer des xanthomes plans palmaires décrits dans les dysglobulinémies et les cholestases.



Fig. 45.1 Xanthélasma des paupières

Coll. D. Bessis





Coll. D. Bessis

**Fig. 45.2** Xanthomes plans en larges nappes du haut du thorax et du cou associés à une gammapathie monoclonale bénigne

### Xanthomes plans

Ils correspondent à des lésions maculo-papuleuses orangées disposées en plaques pouvant toucher le visage, le tronc (fig. 45.2) et les plis de flexion de façon symétrique. Le plus souvent, ils sont associés à des hémopathies (myélome, gammapathie monoclonale bénigne...).

### Xanthomes éruptifs

Ils sont constitués de papules discrètes jaune brun entourées d'un halo rouge d'apparition brutale et situées le plus souvent sur les fesses (fig. 45.3) et les faces d'extension des coudes (fig. 45.4) et des genoux. Ces lésions sont parfois douloureuses ou prurigineuses puis disparaissent en laissant une hyperpigmentation transitoire. Ils témoignent presque toujours d'une dyslipoprotéïnémie avec hypertriglycémie le plus souvent.

### Xanthomes tubéreux

Ces éléments nodulaires (mesurant jusqu'à quelques centimètres) sont indolores, lisses à bords réguliers. Ils siègent



Coll. D. Bessis

**Fig. 45.3** Xanthomes éruptifs des fesses révélant une hypertriglycémie associée à un diabète



Coll. D. Bessis

**Fig. 45.4** Xanthomes éruptifs de la face d'extension du membre supérieur

habituellement aux zones de pression (coude, genoux, fesses) et peuvent être formés par la coalescence de lésions plus petites (fig. 45.5). Ils s'observent chez les patients atteints d'hyperlipidémie.

### Xanthomes tendineux

Ce sont des lésions cutanées profondes qui sont localisées principalement dans la région du tendon d'Achille et des extenseurs des doigts. La peau en regard est de couleur normale ou bistre. Ils sont mobiles sous la peau et indolores. Ils constituent le plus souvent le symptôme d'hypercholestérolémie familiale. L'échographie peut permettre de les dépister et de suivre leur évolution.



### Aspect anatomopathologique

À l'examen histologique, on observe dans le derme et l'hypoderme la présence de fibroblastes, d'histiocytes souvent qualifiés de spumeux et parfois de cellules géantes dites de Touton caractérisées par une multinucléation en couronne avec présence de gouttelettes lipidiques intracyto-



Coll. D. Bessis

**Fig. 45.5** Xanthome tubéreux du coude

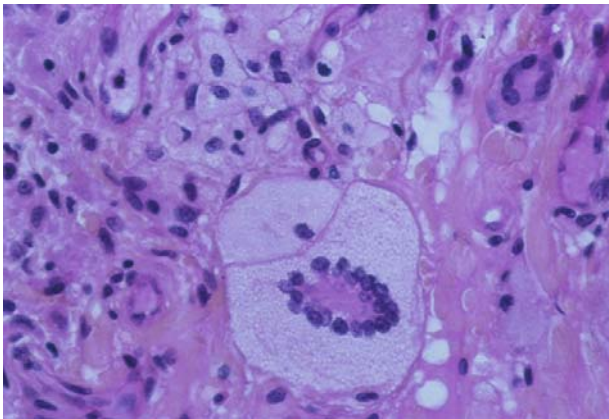
plasmiques (fig. 45.6). Une réaction inflammatoire est souvent observée de nature polymorphe (lymphocytes, polynucléaires). Les lipides sont habituellement dissous par les fixations et colorations standard (hématoxyline-éosine). Ils peuvent être visibles sous la forme de cristaux biréfringents en lumière polarisée. Certaines colorations (noir Sudan, *oil red O*) peuvent être utilisées afin de confirmer la nature lipidique des dépôts intracellulaires.



### Étiologies

On distingue habituellement les xanthomatoses dyslipoprotéinémiques des xanthomatoses normolipidémiques. Concernant les xanthomatoses dyslipoprotéinémiques, elles sont séparées en deux grands groupes :

- formes associées à une dyslipoprotéinémie primitive d'origine familiale ;
- formes associées à une dyslipoprotéinémie secondaire.



Coll. Dr H. Adamski, Rennes

**Fig. 45.6** Infiltrat de cellules spumeuses avec présence d'une cellule géante de Touton

**Tableau 45.1** Type de xanthome et affections associées

| Types de xanthome             | Affections associées                                                                                                         |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Xanthélasma                   | Hypercholestérolémie primitive ou secondaire (cholestase, hypothyroïdie)<br>États normolipémiques                            |
| Xanthochromie striée palmaire | Hyperlipidémie de type III                                                                                                   |
| Xanthomes plans               | Dysglobulinémie<br>Cholestase                                                                                                |
| Xanthomes éruptifs            | Hypertriglycéridémie primitive ou secondaire (diabète, alcoolisme, syndrome néphrotique...)<br>Hyperchylomicronémie (type I) |
| Xanthomes tubéreux            | Hyperlipidémie mixte de type III<br>Hypercholestérolémie primitive ou secondaire                                             |
| Xanthomes tendineux           | Hypercholestérolémie primitive ou secondaire<br>Xanthomatose cérébro-tendineuse, bétasitostérolémie                          |
| Xanthomes verruciformes       | États normolipémiques                                                                                                        |
| Xanthomes interdigitaux       | Hypercholestérolémie familiale de type IIa homozygote                                                                        |

Certaines manifestations cliniques des xanthomes sont assez évocatrices d'une étiologie (tableau 45.1).



### Xanthomatoses avec dyslipoprotéinémie familiale<sup>1</sup>

La dyslipoprotéinémie primitive est liée à une anomalie de structure d'une enzyme intervenant dans le métabolisme lipidique, d'une apolipoprotéine ou d'un récepteur des lipoprotéines. La classification de Frederickson (tableau 45.2) reconnaît cinq types et deux sous-types d'hyperlipidémie d'origine héréditaire (I, IIa, IIb, III, IV, V). Il faut rajouter les dyslipoprotéinémies familiales liées à une accumulation des stérols anormaux s'accompagnant de façon inconstante d'hyperlipidémie.

#### Hyperchylomicronémie (type I)

Cette maladie exceptionnelle, transmise en récessivité, est due à un déficit soit en lipoprotéine lipase, soit en son cofacteur en apoprotéine CII. Les chylomicrons ne sont plus hydrolysés et s'accumulent dans le sang. Le sérum est lactescent. Les triglycérides sont élevés et le cholestérol normal. Les lipoprotéines LDL et HDL sont souvent diminuées. Les manifestations débutent dans l'enfance avec des douleurs abdominales secondaires à une pancréatite. La présentation cutanée correspond aux xanthomes éruptifs. Le régime restrictif en graisses est la seule possibilité thérapeutique.

#### Hypercholestérolémie (type IIa)

Cette affection à transmission autosomique dominante est responsable d'une surcharge en LDL. Elle existe sous

**Tableau 45.2** Caractères des hyperlipidémies primitives selon la classification de Frederickson

| Type | Aspect du sérum et anomalies lipoprotéïnémiques                              | Modification du cholestérol et des triglycérides     |
|------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| I    | Sérum lactescent<br>Hyperchylomicronémie<br>LDL et HDL normales ou diminuées | Triglycérides augmentés                              |
| IIa  | Sérum clair<br>LDL augmentées<br>Apo-B augmentée                             | Cholestérol augmenté                                 |
| IIb  | Sérum clair<br>LDL et VLDL augmentées<br>Apo-B augmentée                     | Cholestérol et triglycérides augmentés               |
| III  | Sérum lactescent<br>Présence IDL<br>HDL diminuées                            | Cholestérol augmenté<br>Triglycérides très augmentés |
| IV   | Sérum lactescent<br>VLDL augmentées                                          | Cholestérol augmenté<br>Triglycérides très augmentés |
| V    | Sérum lactescent<br>Hyperchylomicronémie<br>VLDL augmentées                  | Cholestérol augmenté<br>Triglycérides très augmentés |

deux formes : hétérozygote (de 1/500 naissances) et homozygote (exceptionnelle). Elle est liée à un déficit partiel ou total des récepteurs aux LDL empêchant donc un LDL-cholestérol de pénétrer dans les cellules. Dans sa forme hétérozygote, les signes se manifestent vers l'âge de 20 ans par une athérosclérose et des lésions cutanées à type de xanthomes tendineux, tubéreux et palpébraux. Leur importance est fonction du taux du cholestérol. L'homozygotie, exceptionnelle, se caractérise par la précocité des signes cutanés et vasculaires apparaissant dans l'enfance. Un signe est très évocateur et précoce : les xanthomes cutanés plans interdigitaux. Dans le type IIa, le cholestérol est très élevé ainsi que les LDL et l'apoprotéine B. L'hypercholestérolémie essentielle est de loin la plus fréquente des causes d'hypercholestérolémie, mais les dépôts extravasculaires sont rares et les complications surviennent vers 60 ans.

#### Hyperlipidémies mixtes (types IIb et III)

**Hyperlipidémie combinée (type IIb)** De transmission autosomique dominante, elle associe la forme IIa et IV et correspond donc à une accumulation en lipoprotéines LDL et VLDL. Il concerne 1 naissance sur 200, mais ne s'exprime que chez l'adulte. Les dépôts cutanés sont rares et les complications vasculaires fréquentes (70 %).

**Dysbétalipoprotéïnémie (type III)** Cette affection résulte de la dégradation incomplète de VLDL avec accumulation de lipoprotéine intermédiaire (IDL). Elle est due à un déficit en apo-E (protéine porteuse des VLDL). Les triglycérides et le cholestérol sont augmentés. L'électrophorèse confirme l'augmentation des IDL par la présence de *broad-beta-lipoprotein*. Les premières manifestations apparaissent à 20 ans. Un xanthélasma et des xanthomes tubéro-

éruptifs sont présents, associés à des xanthomes des plis palmaires et plantaires caractéristiques. L'obésité est fréquente. Le pronostic est réservé en raison d'une artériosclérose.

#### Hypertriglycéridémie de type IV

**Type IV majeur** Sa fréquence est de 0,3 % dans la population générale. Elle est transmise sous le mode autosomique dominant et caractérisée par une augmentation des VLDL. Le sérum est lactescent. L'hypertriglycéridémie est supérieure à 10 g/L et s'accompagne souvent d'une élévation du cholestérol. Il est découvert soit de façon fortuite, soit devant un syndrome douloureux abdominal. L'examen clinique met en évidence une obésité et une hépatosplénomégalie associées à un diabète et à une hypertension artérielle. L'apparition de xanthomes de type éruptif est souvent secondaire à une aggravation de cette affection (déséquilibre de diabète, écart alimentaire). La complication majeure est la survenue de pancréatite aiguë.

**Type IV mineur** Elle est fréquente et représente 25 % des hyperlipidémies. L'hypertriglycéridémie se situe entre 1,5 et 10 g/l. Elle n'entraîne habituellement pas de xanthomes.

#### Hypertriglycéridémie combinée de type V

Cette forme est associée à une élévation des chylomicrons et des VLDL. Elle combine les types I et IV. Cette condition est rare, atteignant 1 sur 1 000 adultes. Le sérum est trouble avec une élévation des triglycérides et une élévation modérée du cholestérol. Les xanthomes sur le mode éruptif surviennent chez les patients souvent obèses. Sur le plan général, une artériosclérose est inconstamment présente, associée à des poussées de pancréatite.

#### Dyslipoprotéïnémie primitive avec accumulation de stérols anormaux

Ces affections exceptionnelles d'origine héréditaire se transmettent sur le mode autosomique récessif<sup>1</sup>.

##### Xanthomatose cérébrotendineuse

Elle est due à un déficit en stérol 27-hydroxylase mitochondriale (CYP 27) responsable de la synthèse d'acides biliaires. Cet enzyme est codé par un gène situé sur le bras long du chromosome 2 qui est muté dans cette affection. La xanthomatose cérébrotendineuse débute dans l'enfance par un retard mental, une cataracte et une diarrhée chronique. Les xanthomes tendineux inconstants qui apparaissent vers l'âge de 10 ans au niveau des tendons d'Achille sont caractéristiques. Des xanthomes palpébraux et tubéreux peuvent être présents. Le diagnostic est fait sur l'élévation du cholestérol sanguin et des alcools biliaires urinaires. Le pronostic est sombre par la survenue des complications neurologiques (ataxie cérébelleuse) et cardiovasculaires. Un traitement combinant un inhibiteur de HMG-CoA, l'acide chenodoxocholique avec une aphérèse des LDL peut permettre de ralentir la progression de la maladie<sup>3</sup>.

##### Bêtasitostérolémie

Cette affection est liée à une accumulation de stérols végétaux, due à une incapacité des entérocytes à estérifier ces



phytostérols. L'anomalie génétique est située au niveau du chromosome 2p21 sous forme de deux gènes codant pour la stéroline 1 et 2. Les xanthomes sont de type tendineux et tubéreux. Des accidents coronariens et des arthropathies sont associés. Le diagnostic est posé par l'élévation de bêta-sitostérol sanguin, associée ou non à une hypercholestérolémie.

### Maladie de Tangier

Elle est due à une anomalie du récepteur membranaire cellulaire ABCA1 permettant un passage du cholestérol intratisulaire vers le milieu sanguin pour être capté par les HDL. Les lésions débutent chez l'enfant par des xanthomes cutanés et profonds (amygdales jaune orangé et atteinte hépatosplénique) dus à une accumulation de cholestéryl esters. Au niveau sanguin, on retrouve un taux bas de cholestérol et des HDL associés à une hypertriglycéridémie. Des complications à type d'anémie, de neuropathies périphériques, et d'atteinte cornéenne, sont signalées.



### Xanthomatoses avec dyslipoprotéinémie secondaire

Les hyperlipoprotéinémies secondaires doivent être connues car elles sont susceptibles de régresser avec le traitement du facteur causal. La survenue de xanthomes au cours de ces hyperlipoprotéinémies reste rare.

#### Endocrinopathies

**Diabète** Le défaut d'épuration des VLDL au cours du diabète insulino-dépendant est responsable d'hypertriglycéridémie. Le déficit insulinaire diminue l'activité de la lipoprotéine lipase. Dans le diabète non insulino-dépendant, l'hyperinsulinisme entraîne une superproduction des VLDL. L'association diabète et hyperlipidémie est fréquente. Le déséquilibre diabétique aggrave l'hypertriglycéridémie et il est corrélé à l'intensité de la rétinopathie. Les xanthomes sont habituellement de type éruptif.

**Hypothyroïdie** Le déficit en sécrétion d'hormone thyroïdienne est responsable d'une hypercholestérolémie par inhibition de son catabolisme. Il peut être retrouvé une hypertriglycéridémie par inactivité de la lipoprotéine lipase. Les xanthomes sont rares et ont une présentation de forme éruptive ou tubéreuse.

#### Cholestases

L'obstruction biliaire extra- ou intra-hépatique acquise (cirrhose biliaire primitive), mais aussi congénitale par atrophie des canaux excréteurs (syndrome d'Alagille) entraîne une accumulation du cholestérol sérique. Les xanthomes sont fréquents, d'aspect varié et notamment de type plan palmaire. Ils sont liés à l'hypercholestérolémie. Ils peuvent régresser après le traitement telle la greffe hépatique au cours du syndrome d'Alagille<sup>4</sup>.

#### Syndrome néphrotique

La sévérité de l'hyperlipoprotéinémie habituellement mixte est en rapport avec l'hypoalbuminémie et la protéinurie.

Dans le syndrome néphrotique, la survenue de xanthomes reste exceptionnelle et se manifeste de façon éruptive.

#### Intoxication alcoolique

L'abus de boissons alcoolisées inhibe l'oxydation des acides gras hépatiques qui sont transformés en triglycérides dont une part sera reprise sous forme VLDL et l'autre part restera dans le foie, entraînant une hépatomégalie. Des xanthomes éruptifs sont observés dans la majorité des cas.

#### Origine médicamenteuse

Certains médicaments (œstrogènes, corticostéroïdes, rétinoides, cyclines) peuvent révéler ou aggraver une dyslipoprotéinémie préexistante (hyperlipidémie familiale, diabète, alcoolisme), mais la survenue de xanthomes d'origine médicamenteuse proprement dite reste exceptionnelle. La présentation cutanée des xanthomes est de type éruptif.

#### Autres causes

Les anomalies lipidiques peuvent être signalées au cours de glycogénose hépatique et dans certaines lipodystrophies, notamment au cours des traitements du VIH. La présence de xanthomes est, dans ces cas, très exceptionnelle.



### Xanthomatoses normolipidémiques

Le caractère normolipidémique de ces xanthomatoses est parfois discutable dans des observations rares et anciennes et nécessite actuellement un bilan lipidique exhaustif et répété. Il faut éliminer d'abord les xanthomisations épiphénomènes.

#### Xanthomatoses secondaires ou épiphénomènes

« La xanthomisation » au cours de l'évolution de certaines lésions n'est pas exceptionnelle et se rencontre dans :

- les pathologies « inflammatoires » : la maladie de Hansen, les piqûres d'insectes, les réactions à corps étrangers, la nécrobiose lipodique, la sarcoïdose, les érythrodermies chroniques ;
- les affections tumorales et hémopathies : fibroxanthome, histiocytofibrome, maladie de Hodgkin, lymphomes T cutanés, etc. ;
- certaines histiocytoses primitives : histiocytose langheransienne (notamment de type Hand-Schüller-Christian), histiocytose auto-involutive de type Hashimoto-Pritzker, histiocytoses non langheransiennes (la réticulohistiocytose multicentrique, l'histiocytose sinusale de Destombes-Rosai-Dorfman, la maladie de Chester-Erdheim, l'histiocytose céphalique infantile, etc.).

#### Xanthogranulome nécrobiotique

Le xanthogranulome nécrobiotique se développe très progressivement le plus souvent sous forme de plaques infiltrées périorbitaires jaunes à violacées pouvant s'ulcérer, se recouvrir de télangiectasies. D'autres lésions, souvent multiples et symétriques, peuvent atteindre le tronc (fig. 45.7), les extrémités. Une sclérite ou une simple conjonctivite accompagne souvent l'atteinte périorbitaire. L'aspect histo-



Coll. Dr S. Barbarot, Nantes

**Fig. 45.7** Xanthogranulome nécrobiotique

pathologique est évocateur parfois seulement après deux ou trois biopsies : infiltrat histiocytaire épithélioïde dermique profond, voire hypodermique avec cellules géantes multinucléées souvent de type Touton avec parfois des phénomènes de nécrobiose collagène centrale et des fentes contenant des cristaux de cholestérol.

Les localisations extracutanées doivent être recherchées notamment au niveau osseux, cardio-pulmonaire et intra-abdominal. Le bilan biologique comporte notamment la recherche d'une dysprotéïnémie monoclonale<sup>5</sup> et d'un myélome sous-jacent survenant parfois après une longue évolution du xanthogranulome. L'évolution va souvent vers l'aggravation, avec destruction cutanée par les plaques infiltrées notamment périorbitaires, et liée au développement d'un myélome. Les traitements sont décevants tant médicaux que chirurgicaux n'apportant souvent que des rémissions. Au plan médical, le chlorambucil et le melphalan semblent les plus efficaces.

#### **Xanthoma disseminatum de Montgomery**

La xanthomatose disséminée ou syndrome de Montgomery est une affection rare et qui touche électivement l'adulte jeune surtout masculin<sup>6</sup>. Les lésions cutanées sont en général papuleuses et nodulaires jaune rosé puis brun

chamois, non prurigineuses, souvent abondantes, plus ou moins confluentes en nappes, parfois verruqueuses (fig. 45.8). Les plis sont touchés préférentiellement, symétriquement, notamment à la région axillaire, mais aussi à la région cervico-faciale. Une atteinte buccale est fréquente, mais aussi oculaire, laryngée, œsophagienne et trachéo-bronchique (responsable parfois de détresse respiratoire)<sup>7</sup>. Les lésions osseuses très rares, en général silencieuses, touchent les os longs, sont lytiques et parfois fracturaires, ou rarement condensantes. L'aspect histopathologique est celui d'un xanthome classique. En microscopie électronique, il est noté l'absence de granule de Birbeck, permettant d'éliminer une histiocytose langheransienne. Le diabète insipide est classiquement retrouvé dans la moitié des cas, apparaissant le plus souvent secondairement aux xanthomes. Son origine est controversée car sa localisation xanthomateuse post-hypophysaire soulève le problème de frontières nosologiques avec l'histiocytose langheransienne de type Hand-Schuller-Christian d'autant qu'il existe aussi parfois des lésions osseuses. Une gammopathie monoclonale peut être retrouvée. L'évolution est chronique, en général bénigne, excepté les complications respiratoires et visuelles avec stabilisation, voire régression, des



Coll. Dr H. Adamski, Rennes

**Fig. 45.8** Xanthomatose disséminée de Montgomery du tronc



xanthomes. Le traitement, en dehors de celui du diabète insipide, est symptomatique (cryothérapie, radiothérapie, chimiothérapie, laser) avec un résultat décevant.

### Xanthomes plans diffus

La xanthomatose plane disséminée normolipidémique est une entité rare touchant les deux sexes, l'adulte essentiellement au-delà de 50 ans. Les xanthomes plans de topographie symétrique apparaissent progressivement en plusieurs années, débutant souvent au visage par un xanthelasma palpébral avec extension au scalp, aux faces latérales du cou, aux creux sus-claviculaires, mais aussi aux plis des membres et mammaires (fig. 45.9) pouvant évoquer un pseudoxanthome élastique. L'atteinte muqueuse est très rare. Des variantes cliniques peuvent être rencontrées : formes maculeuses et nodulaires polymorphes, urticariformes<sup>8</sup>. Si un phénomène de Koebner sur les cicatrices est parfois présent, un phénomène inverse de type Sutton est observé autour des mamelons. L'examen histologique montre un aspect de xanthome dermique pur peu inflammatoire. La microscopie électronique, non spécifique, montre l'absence de granules de Birbeck.

L'existence d'une localisation extracutanée est exceptionnelle. L'exploration lipidique est en principe normale mais des perturbations ont été signalées, souvent mineures et non spécifiques chez des sujets souvent âgés<sup>9</sup>. Une dysglobulinémie (myélome, cryoglobulinémie) est retrouvée dans la majorité des cas. D'autres pathologies peuvent être associées (leucémies, lymphomes, tumeur de Castelman, infection par le VIH<sup>10</sup>). L'évolution des xanthomes est chronique, irréversible, sauf cas exceptionnels devenant anéto-dermiques.

### Xanthogranulome juvénile

Le xanthogranulome juvénile atteint le plus souvent le nourrisson et se caractérise par une lésion papulonodulaire arrondie rosée puis jaunâtre (fig. 45.10) enfin brune, parfois télangiectasique. À début souvent brutal, il a une évolution chronique parfois anéto-dermique souvent de plusieurs années ; il est localisé à la tête et au cou, plus rarement au tronc et aux membres. Deux variétés peuvent être distinguées : la forme multiple papuleuse disséminée et la forme unique ou à quelques lésions nodulaires parfois volumi-



Fig. 45.9 Xanthomes plans diffus sous-mammaire



Fig. 45.10 Xanthogranulome juvénile : lésion papulo-nodulaire jaune orangé du nourrisson

neuses tumorales (fig. 45.11). L'atteinte des muqueuses est rare, d'apparition plus tardive (après l'âge de 3 ans). Des variantes cliniques plus rares sont possibles (hyperkératosique, ulcéré, pédonculé, lichénoïde, sous-cutané ou forme géante). Une topographie insolite (labiale, palmo-plantaire, génitale externe) est également retrouvée.

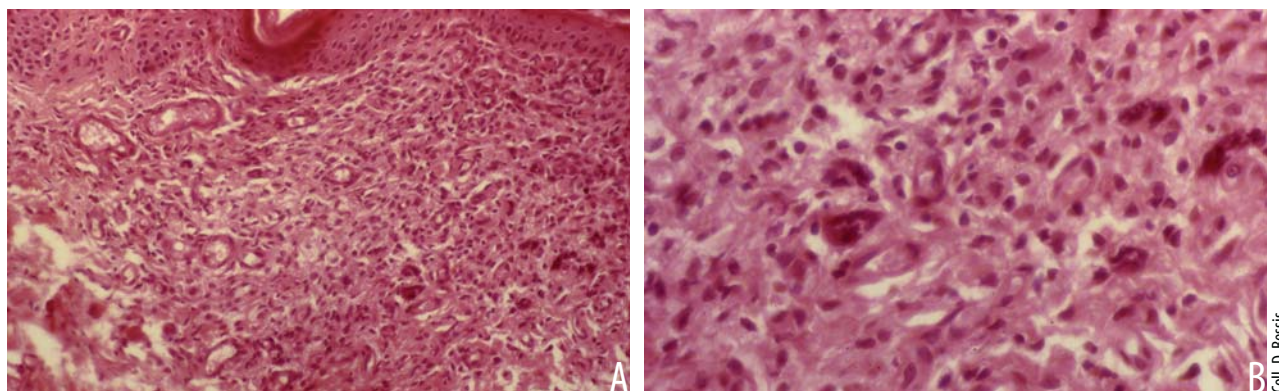
Concernant les localisations extracutanées, l'œil est l'organe le plus touché : glaucome unilatéral, hyphème spontané, uvéite, hétérochromie irienne, exophtalmie<sup>11</sup>. D'autres atteintes viscérales parfois isolées sont recensées : pulmonaires, hépatiques, péricardiques, gonadiques, du système nerveux central et du larynx.

L'examen anatomopathologique retrouve une tumeur bien limitée non encapsulée, d'aspect variable selon le stade évolutif, composée d'un infiltrat : d'abord histiocytaire dermique parfois profond, puis mixte neutrophile, éosinophile, lymphocytaire avec des cellules géantes de Touton (fig. 45.12) ensuite remplacé progressivement par des fibroblastes lors de sa régression. Au plan histochimique, les histiocytes sont en général positifs pour le KP1, le facteur XIII, et négatifs pour la PS100, CD1a et Mac 387. L'examen en microscopie électronique ne retrouve pas de granule de Birbeck.



Fig. 45.11 Xanthogranulome nodulaire tumoral du scalp chez le nourrisson





Coll. D. Bessis

**Fig. 45.12** Histologie du xanthogranulome juvénile. A Infiltrat dermique histiocytaire. B Présence de cellules de Touton et d'histiocytes spumeux

L'évolution est bénigne avec guérison souvent spontanée des lésions. Toutefois, l'association à une neurofibromatose et/ou à une leucémie en assombrit le pronostic<sup>12</sup>. Les atteintes oculaires nécessitent un diagnostic précoce et souvent un traitement chirurgical. Les atteintes systémiques ne sont traitées qu'en cas de risque vital : corticoïdes, chimiothérapie, cyclosporine, radiothérapie ont été tentés.

### Xanthome papuleux

Cette affection correspond à une éruption papuleuse à éléments multiples non confluents brun jaunâtre, cutanée et parfois muqueuse. L'aspect histologique est monomorphe, fait de cellules spumeuses et de rares cellules de Touton et, en ultrastructure, des inclusions lamellaires myélinoides abondantes mais sans granule de Birbeck.

### Xanthome verruciforme

Il s'agit de tumeurs siégeant le plus souvent au niveau de la muqueuse buccale, et plus rarement sur les organes génitaux et les plis inguinaux. Cliniquement, un aspect verruqueux est retrouvé à la surface. Le diagnostic n'est souvent fait qu'à l'examen histologique. Des formes associées à un naevus épidermique, un lymphoedème, une épidermolyse bulleuse, une infection à papillomavirus ont été signalées. Les traitements sont décevants en dehors de l'exérèse chirurgicale.



### Traitement<sup>1</sup>

Si les xanthomes sont secondaires à une dyslipoprotéinémie primitive ou secondaire (alcoolisme, lymphome...), la prise en charge repose évidemment sur le traitement de la

cause et notamment celui d'une hyperlipidémie. Un traitement local est souvent nécessaire dans certaines formes (xanthomes palpébraux, tubéreux et tendineux).

### Traitement local des xanthomes

De nombreuses techniques sont envisagées et seront discutées en fonction de la taille et de la localisation du xanthome. Le curetage est réservé à des lésions de petites dimensions. L'exérèse suture est utilisée pour des xanthélasmas ou les formes profondes tubéreuses ou tendineuses. Elle peut être suivie d'une greffe ou d'une cicatrisation dirigée. L'électrocoagulation est réalisée sous anesthésie locale mais celle-ci peut exposer à des cicatrices rétractiles. La cryochirurgie est utilisée avec succès pour traiter les xanthélasmas et certains xanthomes tendineux. L'application souvent répétée d'acide trichloroacétique à 33 % sur les xanthélasmas permet souvent une disparition des lésions. Plusieurs types de laser (CO<sub>2</sub> ultrapulsé, Erbium, YAG et argon) dans le traitement des xanthomes ont montré leur intérêt dans cette indication.

### Prise en charge d'une hyperlipidémie

Les buts du traitement sont de normaliser les taux de cholestérol et de triglycérides et de prévenir l'athérogenèse. Les anomalies moléculaires des dyslipidémies étant innées, le traitement est au long cours, à vie. Il repose toujours sur des modifications hygiénodététiques (réduction des apports caloriques, régime hypolipidique global ou hypocholestérolémiant) adaptées au type de la maladie, auxquelles peuvent être adjointes un traitement médicamenteux (fibres, cholestyramine, statines).



- 1 Chevrant-Breton J, Adamski H, Bligny D. Xanthomes. *Encycl Med Chir* (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98725-A-10, 2002, 10 p.
- 2 Naeyaert JM. Xanthomes. *Ann Dermatol Venerol* 2003 ; **130**:65-68.
- 3 Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, Oki T *et al.* Combined treatment with LDL-apheresis, chenodexychoic acid and HMG-CoA reductase in-

- hibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 2003 ; **216**:179-182.
- 4 Lykavieris P, Hadchouel M, Chardott C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome : a study of 163 patients. *Gut* 2001 ; **49**:431-435.
- 5 Seve P, Zenone T, Durien I *et al.* Xanthogranulomatose nécrobiotique. Manifestation cuta-

- née d'une IgM monoclonale. *Rev Med Interne* 1998 ; **19**:338-340.
- 6 Caputo R, Veraldi S, Grimalt R *et al.* The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of literature. *Dermatology* 1995 ; **190**:19-24.
- 7 Davies CWH, Marren P, Juniper MC *et al.* Xanthoma disseminatum with respiratory tract

involvement and fatal outcome. *Thorax* 2000 ; **55**:170-172.

**8** Loo DS, Kang S. Diffuse normolipidemic plane xanthomas with monoclonal gammopathy presenting as urticarial plaques. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; **35**:829-832.

**9** Lonceint J, Jaussaud R, Vilque JP *et al.* Xanthomes plans disséminés normolipémiques et

lymphomes malins non hodgkiniens. *Ann Med Interne* 1999 ; **150**:162-163.

**10** Ramsay HM, Garrido MC, Smith AG. Normolipemic xanthomas in association with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 2000 ; **142**:571-572.

**11** Chang MW, Freden L, Good W. The risk of intra-ocular juvenile granuloma : survey of cur-

rent practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; **34**:445-449.

**12** Zvulonov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia : world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995 ; **131**:904-908.



# 46

## Calcinoses et ossifications cutanées

**Bernard Cribier**

### **Calcinoses cutanées 46-1**

*Classification. Physiopathologie 46-1*

*Calcinoses exogènes ou par altérations tissulaires localisées 46-2*

*Calcinoses des maladies systémiques 46-2*

*Calcinoses associées à des anomalies du métabolisme phosphocalcique 46-3*

*Calcinoses idopathiques 46-5*

### **Ossification et ostéomes cutanés 46-6**

*Ostéomes primitifs de la peau (osteoma cutis) 46-6*

*Ostéomes secondaires 46-6*

### **Références 46-7**



### **Calcinoses cutanées**

Les *calcifications* ou *calcinoses cutanées* correspondent à des dépôts dans la peau de cristaux d'hydroxyapatite, sous forme de masses anhistes informes, dures, situées le plus souvent dans le derme ou l'hypoderme. Le diagnostic positif des calcinoses repose sur l'aspect dur et blanc jaunâtre de papules, nodules ou plaques infiltrées qui sont radio-opaques. En cas de perforation, on voit s'éliminer à travers l'épiderme un matériel crayeux ou jaunâtre, plus ou moins liquide. Dans de nombreux cas, le diagnostic est purement histologique et il peut alors être tout à fait fortuit. Les calcinoses cutanées ne constituent un problème mé-

dical que quand elles sont diffuses ou fonctionnellement gênantes. Outre les phénomènes d'élimination transépidermiques, les calcifications périarticulaires peuvent limiter l'amplitude des mouvements, voire constituer une gêne par leur masse propre. Dans les autres cas, elles sont un signe d'accompagnement qui ne nécessite pas forcément de prise en charge.

### **Classification. Physiopathologie**

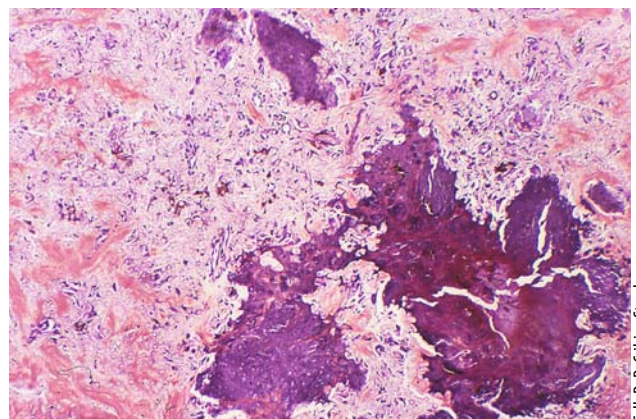
Les calcifications sont classées suivant leur mécanisme supposé<sup>1</sup> :

- *calcifications secondaires* à des altérations tissulaires préalables (fig. 46.1, fig. 46.2), qu'elles soient localisées ou diffuses ;
- calcifications faisant suite à une *anomalie du métabolisme phosphocalcique* au sens large ;
- *calcinoses apparemment primitives* (cadre d'attente, faute d'explication satisfaisante).



Coll. Pr B. Cribier, Strasbourg

**Fig. 46.1** Radiographie montrant la calcification d'une adénite chronique fistulisée



Coll. Pr B. Cribier, Strasbourg

**Fig. 46.2** Pilomatricome calcifié (HE × 250)



**Tableau 46.1** Calcinoses exogènes ou par altérations cutanées

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pénétration de sels calciques</i>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Perfusion de gluconate ou chlorure de calcium<sup>2</sup></li> <li>— Pâte pour électro-encéphalogramme<sup>3</sup></li> <li>— Exposition professionnelle aux sels de calcium ou salpêtre</li> </ul>                                                                                     |
| <i>Calcinoses traumatiques</i>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Ponction des talons chez les nourrissons</li> <li>— Injections intramusculaires<sup>4</sup></li> <li>— Plaies traumatiques<sup>5</sup>; lichénifications</li> <li>— Cicatrices de brûlures</li> <li>— Cicatrices chirurgicales (laparotomie)</li> <li>— Brûlures électriques</li> </ul> |
| <i>Calcifications d'origine vasculaire</i>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Insuffisance veineuse</li> <li>— Phlébolithes</li> <li>— Hématomes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Calcification de diverses inflammations tissulaires</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Ostéomyélite chronique</li> <li>— Adénite chronique</li> <li>— Gelures et traumatismes des oreilles</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| <i>Calcifications post-infectieuses</i>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Parasites : cysticercose, dracunculose, loase, filaire de Bancroft, onchocercose, kyste hydatique</li> <li>— Lèpre</li> <li>— Herpès, zona et intertrigo</li> </ul>                                                                                                                     |
| <i>Calcifications de tumeurs et kystes</i>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Tumeurs folliculaires : trichoépithéliome, pilomatricome, carcinome basocellulaire...</li> <li>— Tumeurs sudorales : syringome et syringome chondroïde</li> <li>— Kyste trichilemmal et épidermoïde,</li> <li>— Autres tumeurs : lipome, histiocytofibrome...</li> </ul>                |

La *calciophylaxie*, terme très utilisé pour décrire un tableau clinique chez l'insuffisant rénal, désignait initialement un mécanisme physiopathologique démontré par des expériences chez l'animal. Pour obtenir une précipitation d'hydroxyapatite dans la peau, il fallait non seulement une administration de calcium ou de vitamine D, mais aussi un facteur initiateur local, tel qu'une piqûre ou une altération tissulaire. Cela illustre le fait que les mécanismes en jeu dans ces lésions sont de deux ordres : les taux plasmatiques de calcium, phosphore et vitamine D, avec leur régulation métabolique complexe ; un phénomène tissulaire local permettant le début de la précipitation dans la peau.

La calcification débute par une cristallisation d'hydroxyapatite au sein des mitochondries ou de vésicules matricielles provenant de la membrane plasmique. La cristallisation est régulée par des facteurs favorisant (produit phosphocalcique élevé, altérations du collagène et du tissu élastique servant de « matrice » à la cristallisation, pH alcalin, enzymes mastocytaires) et inhibiteurs (polyphosphates organiques et analogues synthétiques du pyrophosphate comme les diphosphonates).

#### Calcinoses exogènes ou par altérations tissulaires localisées

De très nombreuses situations pathologiques peuvent donner lieu à une calcification tissulaire. Elles sont résumées dans le [tableau 46.1](#).

#### Calcinoses des maladies systémiques

Au cours de ces affections, la calcification cutanée est aussi secondaire à une altération tissulaire primitive, telle que la sclérose. Il n'y a pas, en principe, d'altération du métabolisme phosphocalcique, bien que cela soit parfois remis en question. On a ainsi des calcinoses chez des patients lupiques en insuffisance rénale, le mécanisme étant ici complexe : altérations tissulaires lupiques associées à des anomalies phosphocalciques liées à l'insuffisance rénale du lupus.

**Sclérodermie** Les calcifications cutanées font partie intégrante du tableau clinique du syndrome CREST, principalement aux pulpes des doigts, mais aussi dans toutes les zones périarticulaires ([fig. 46.3](#)), le long de la colonne vertébrale ou de l'os iliaque<sup>6</sup>. Elles surviennent aussi bien en peau scléreuse que dans des zones apparemment saines et n'entraînent que peu de réaction inflammatoire locale. Elles sont le plus souvent petites et cliniquement inapparentes, mais présentes à la radiographie dans près de 40 % des cas de sclérodermie systémique. Il n'y a en général pas de disparition spontanée, même si certaines calcinoses peuvent s'éliminer à travers l'épiderme. C'est dans ces cas qu'elles deviennent gênantes, tout particulièrement aux pulpes des doigts. De la même façon, les morphées, localisées ou généralisées peuvent subir une calcification.

**Dermatomyosite** Les calcifications touchent la peau, les muscles et les tendons<sup>7</sup>. L'atteinte est beaucoup plus importante qu'au cours de la sclérodermie, surtout chez les enfants où elle peut entraîner une impotence fonctionnelle majeure. On les trouve dans plus de deux tiers des cas de dermatomyosite de l'enfant et chez environ 20 % des adultes. Les formes très graves sont appelées « calcinoses universelles », mais la situation est compliquée par le fait qu'on désigne ainsi des calcinoses aussi graves, mais en l'absence de toute dermatomyosite. Les localisations habituelles sont les régions périarticulaires, les cuisses, les bras et le tronc. Elles se compliquent souvent de phénomènes inflammatoires douloureux, d'élimination transcutanée, de nécroses aux points de pression et surtout de limitation de l'amplitude des mouvements des articulations. Le traitement en est décevant : on utilise principalement l'hydroxyde d'alu-



**Fig. 46.3** Calcifications périarticulaires dans une sclérodermie systémique

minium, les diphosphonates et la chirurgie en cas de complications. La prise en charge précoce de la dermatomyosite de l'enfant est essentielle pour éviter les calcinoses graves.

**Lupus** Des calcinoses sont possibles dans toutes les formes de lupus. Elles sont parfois extensives<sup>8</sup> et cliniquement apparentes, qualifiées à tort de « calcinose tumorale » par certains auteurs. Leur fréquence est toutefois inférieure à celle des calcifications de la sclérodermie et de la dermatomyosite. On décrit ainsi des calcinoses dermiques ou hypodermiques dans des lupus chroniques banaux, au sein des lésions anciennes, mais aussi au cours du lupus subaigu. Il existe des tableaux de calcinose extensive, voire universelle au cours du lupus systémique, chez l'adulte comme chez l'enfant, rappelant les tableaux observés dans la dermatomyosite<sup>9</sup>. La prévalence des calcifications au cours du lupus systémique peut être assez élevée si on la cherche par des radiographies systématiques<sup>10</sup> : 40 % d'une série de 60 patients avaient des calcifications, principalement dans les zones périarticulaires. Enfin, les panniculites lupiques peuvent se calcifier<sup>11</sup>, comme d'autres lésions moins communes telles que le lupus bulleux.

**Autres maladies** Les calcifications cutanées peuvent être présentes dans d'autres maladies générales comprenant des altérations tissulaires cutanées comme la porphyrie cutanée tardive et surtout le pseudo-xanthome élastique (PXE)<sup>12</sup>. Dans le premier cas, ces calcifications sont rares et plutôt anecdotiques. Au contraire, dans le PXE, les calcifications des fibres élastiques sont quasi constantes : elles sont visibles au microscope et peuvent être révélées par la coloration de Von Kossa. Dans certains cas, les calcinoses deviennent cliniquement visibles. Il s'agit d'un élément important du diagnostic de cette affection, les calcifications cutanées ne constituant que rarement une gêne pour le patient. En effet, les calcifications « macroscopiques » du pseudo-xanthome élastique touchent d'abord les vaisseaux. De petites calcifications cutanées des pieds, des jambes et des bras sont aussi possibles dans la maladie d'Ehlers-Danlos. D'autres situations peuvent donner lieu à des calcifications viscérales et cutanées de mécanismes divers : plusieurs publications font état de calcinoses cutanées étendues au cours de leucémies<sup>13</sup> et dans les suites de transplantation d'organe, principalement des transplantations hépatiques<sup>14</sup>.

### Calcinoses associées à des anomalies du métabolisme phosphocalcique

**Hypercalcémies** Malgré l'hypercalcémie majeure de l'hyperparathyroïdie primitive, les calcifications cutanées y sont rares, probablement en raison de l'hypophosphorémie initiale. Or, c'est l'hyperphosphorémie qui est le facteur majeur de développement des calcifications, souvent indépendamment de la calcémie.

Dans les causes diverses d'hypercalcémie comme la sarcoïdose<sup>15</sup>, les phénomènes ostéolytiques (principalement les métastases), certaines maladies infectieuses comme la tuberculose ou l'histoplasmosse, quelques cas de calcinoses

cutanées sont rapportés. Les histiocytes présents dans les granulomes sont capables de synthétiser de la vitamine D et induisent donc une hypercalcémie.

Les autres causes d'hypercalcémie telles que l'intoxication à la vitamine D et le syndrome des buveurs de lait ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de calcifications cutanées, alors que les localisations viscérales, oculaires et musculaires sont courantes.

**Insuffisance rénale : hyperphosphorémie et calcémie normale ou basse** C'est dans l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale que se développent le plus de signes cutanés liés aux calcinoses. Dans cette situation, en effet, le défaut de synthèse rénale de la vitamine D entraîne une hypocalcémie et une hyperphosphorémie, qui sont à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire<sup>16</sup>. Cela se traduit par une résorption osseuse, qui permet une normalisation de la calcémie mais aggrave l'hyperphosphorémie. Il faut en plus de ces anomalies métaboliques divers facteurs locaux qui permettront la cristallisation de l'hydroxyapatite. Le contrôle de la phosphorémie est donc un objectif majeur chez les insuffisants rénaux ; il permet de diminuer la fréquence des dépôts périarticulaires et conjonctivaux, sans toutefois protéger les parois vasculaires des calcifications.



Coll. Pr B. Cribier, Strasbourg

**Fig. 46.4** Livédo et gangrène de l'insuffisant rénal dialysé (« calciphylaxie »)

Les expressions cliniques de ces anomalies sont multiples :

- *nécroses cutanées des membres associées à des calcifications artérielles* (tableau souvent qualifié de « calciphylaxie »). Ce tableau associe un livédo nécrotique douloureux des jambes à des placards escarrotiques et des nécroses parfois mutilantes (fig. 46.4). Cela s'observe chez les malades dialysés souvent mal contrôlés. Un trouble de la coagulation prothrombotique préexistant pourrait favoriser ces lésions<sup>17</sup>. On trouve à la radiographie comme à l'examen histologique de multiples calcifications des artérioles de la peau. Le pronostic est défavorable et les lésions cutanées ne régressent habituellement pas spontanément, l'ensemble pouvant entraîner le décès. Le traitement de choix est la parathyroïdectomie précoce. Dans certains cas, une dialyse pauvre en calcium peut améliorer les lésions<sup>18</sup>, de même que

- l'administration de thiosulfate de sodium ;
- la *panniculite calcifiante*<sup>19</sup> se traduit par la survenue de nodules douloureux, nécrotiques des zones de pannicule adipeux épais. De larges plaques de gangrène et des surinfections peuvent compliquer ce tableau caractérisé par une calcification « en cadre » des adipocytes, sans calcification artérielle. La panniculite calcifiante peut être favorisée par des injections ou par divers traumatismes. Ce sont principalement les héparines de bas poids moléculaires qui peuvent servir de facteur déclenchant aux panniculites calcifiantes<sup>20</sup>. Les lésions peuvent être limitées alors aux points d'injection ;
- la *calcinose dermique ou hypodermique* de l'insuffisant rénal a souvent été appelée « calcinose métastatique », terme à bannir pour éviter les confusions. Les lésions cutanées surviennent rarement en comparaison des calcifications vasculaires, pulmonaires et rénales ou gastriques. On les trouve surtout dans les zones périarticulaires, ou aussi dans les plis inguinaux, les plis de flexion ou à la face antérieure des cuisses (fig. 46.5). La normalisation de la fonction rénale ne suffit pas à guérir ces calcifications et on donne ici de l'hydroxyde d'aluminium et des régimes pauvres en phosphates.

**Calcinose tumorale de Teuschlander ou lipocalcinogranulomatose**<sup>21</sup> Cette forme très particulière de calcinose est associée à une hyperphosphorémie, malgré une calcémie et une fonction rénale normales ; ce phénomène est dû à une réabsorption tubulaire anormale des phosphates. La maladie touche 2 hommes pour une femme et débute le plus souvent dans l'enfance. De nombreux progrès dans la

compréhension de la maladie ont été faits depuis 2003. Le facteur de croissance fibroblastique 23 a un rôle clé dans le contrôle de la phosphorémie<sup>22</sup>, en agissant sur le fonctionnement rénal. Des mutations du gène du FGF23 ont ainsi été décrites dans des familles atteintes de calcinose tumorale<sup>23</sup>, mais il semble exister aussi des mutations de la GalNAc transférase 3 (GALNT3)<sup>24</sup>, qui est une glycosyltransférase. La maladie est autosomique récessive malgré des discussions : les cas interprétés comme autosomiques dominants sont en fait liés à un mode de transmission en pseudodominance. Les porteurs de la mutation n'ayant pas de phénotype clinique peuvent avoir des anomalies biologiques isolées.

La maladie se traduit par des masses pseudotumorales situées dans au moins deux localisations juxta-articulaires<sup>21</sup> : autour des trochanters, des épaules, des coudes ou des genoux (fig. 46.6). Les mains sont plus rarement atteintes. On parle en Afrique de maladie des « hanches de pierre ». Ces masses peuvent atteindre jusqu'à 20 cm de diamètre ; de ce fait, elles créent des compressions musculo-nerveuses ou peuvent être le siège de phénomènes inflammatoires douloureux aux points de pression avec élimination du matériel calcique à travers la peau. L'association à des dents hypoplasiques et à une obturation des cavités pulpaires est ty-



Coll. Pr B. Gribier, Strasbourg

**Fig. 46.5** Radiographies montrant des calcifications dermiques multiples dans l'insuffisance rénale



Coll. D. Bessis

**Fig. 46.6** Calcinose tumorale de Teuschlander





Coll. Pr B. Gribier, Strasbourg

**Fig. 46.7** Calcinome de Winer

pique de cette forme de calcinose. La radiographie montre d'énormes masses radio-opaques arrondies, formant des conglomérats. Histologiquement, on trouve des calcifications hypodermiques rondes à contour régulier entourées de cellules épithélioïdes. Le traitement est chirurgical en cas de complications, mais la récurrence est observée dans plus de 90 % des cas. Seuls l'hydroxyde d'aluminium ou les diphosphonates peuvent éventuellement améliorer la maladie.

**Traitement des calcinoses étendues** On utilise le plus souvent l'hydroxyde d'aluminium, les diphosphonates et la corticothérapie. La warfarine a parfois été essayée. L'etidronate de sodium (10 mg/kg/j) a pu améliorer certaines calcinoses des sclérodermies, mais son utilisation dans la dermatomyosite ou les calcinoses universelles est décevante. Dans la dermatomyosite et dans d'autres calcinoses, le diltiazem<sup>25</sup> et les autres calcium-bloqueurs ont parfois une certaine efficacité.

Le traitement le plus utilisé est l'hydroxyde d'aluminium (chélateur des phosphates) à la dose de 2 g/j, pendant de très longues durées. Ce produit est souvent prescrit à titre préventif chez les insuffisants rénaux, mais son utilisation est limitée par le risque d'encéphalopathies. Les régimes pauvres en calcium et/ou en phosphates n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les formes étendues des calcinoses.

Tous les autres traitements peuvent être considérés comme symptomatiques : colchicine 1 mg/j, cyclines, injections intra-lésionnelles ou sous-lésionnelles de corticoïdes. La corticothérapie générale est souvent tentée dans les calcinoses universelles de toutes causes, bien que son efficacité soit très inconstante.

### Calcinoses idiopathiques

Ce groupe de lésions correspond à des calcifications de cause inconnue ou discutée. Il s'agit de petites tumeurs papulo-nodulaires isolées ou multiples, survenant sans aucun contexte particulier ou dans le cadre d'anomalies générales ne s'accompagnant ni d'altérations cutanées particulières, ni d'anomalies métaboliques.

**Calcinoses génitales et mammaires** La plus fréquente

est la *calcinose scrotale*<sup>26</sup>, mais il en existe des équivalents vulvaires et péniliens. Les lésions sont des nodules durs et jaunes enfoncés dans la peau du scrotum ou les grandes lèvres, plus rarement dans le fourreau de la verge<sup>27</sup>. L'image histologique est très particulière : autour d'une grande masse calcique dermique se développe une large zone granulomateuse faite de macrophages et de cellules géantes. L'excision en est facile et permet le diagnostic différentiel avec les kystes épidermoïdes génitaux, qu'ils soient scrotaux ou vulvaires.

Les *calcifications mammaires* ne sont en général pas dermatologiques et sont découvertes lors de bilans mammographiques ; elles ne doivent pas être confondues avec les calcifications observées dans les carcinomes mammaires. Des calcifications idiopathiques de l'aréole mammaire sont exceptionnellement rapportées<sup>28</sup> ; d'autres peuvent faire suite à des phénomènes de panniculite traumatique.

**Calcinome de Winer** Il s'agit d'une petite lésion dure, jaune, isolée, congénitale ou apparaissant dans la petite enfance et localisée préférentiellement à la tête et au cou (fig. 46.7), puis aux extrémités. La biopsie montre l'image caractéristique de multiples petits éléments calcifiés dermiques superficiels entourés de fibrose, presque sans réaction inflammatoire.

**Calcinoses idiopathiques des extrémités** On parle parfois de *calcinosis circumscripta*, de calculs cutanés ou de nodules calcifiés sous-épidermiques. Ces éléments multiples prédominent aux mains et aux pieds, sans sclérodermie associée. Plusieurs publications ont montré que cette situation n'est pas rare dans la trisomie 21<sup>29</sup>, sans qu'une lésion préalable ne soit identifiée (fig. 46.8).

**Calcinoses idiopathiques étendues** On parle souvent de *calcinosis universalis*, terme qui prête à confusion car il est utilisé pour désigner les lésions de la dermatomyosite. Ces calcinoses diffuses sans sclérodermie, touchant la peau, les tendons, les aponévroses se rapprochent de la « myosite ossifiante » des enfants, maladie gravissime quant à son pronostic fonctionnel. On trouve, comme dans toutes les grandes calcinoses, des complications non spécifiques



Coll. D. Bessis

**Fig. 46.8** Petites papules blanches palmaires traduisant une calcinose perforante des extrémités au cours de la trisomie 21

liées aux compressions ou aux réactions inflammatoires aux points de pression.



### Ossification et ostéomes cutanés

L'ossification est un processus plus complexe que la calcification, mais à la base, on trouve aussi la cristallisation de l'hydroxyapatite<sup>30</sup>. De ce fait, les deux processus sont souvent confondus. L'examen histologique d'une ossification cutanée montre une image très différente de celle de la calcification : le tissu est beaucoup plus organisé, avec des lamelles d'os haversien, parfois centrées par du tissu adipeux ou plus rarement une authentique moelle osseuse (fig. 46.9). L'os est encore plus compact et plus dur que la calcification.

Comme pour les calcinoses on peut schématiquement distinguer des ostéomes primitifs et des ossifications secondaires, avec lésion tissulaire ou dans le contexte de troubles du métabolisme phosphocalcique. Le groupe des ossifications secondaires recouvre partiellement les situations observées dans les calcifications.

#### Ostéomes primitifs de la peau (*osteoma cutis*)

**Ostéome solitaire**<sup>31</sup> Cette lésion, souvent congénitale, se présente sous forme d'un nodule dur, radio-opaque et de taille variable, dont le cuir chevelu est la localisation préférentielle. Si la lésion s'ulcère, on peut voir l'extrusion de matériel dur. L'excision est curative et permet de visualiser à l'examen histopathologique une formation osseuse parfaitement limitée.

Il existe des variantes en plaque chez le nourrisson, souvent localisées au front et parfois de très grande taille. Il faut les distinguer des ostéomes en plaques secondaires dans l'insuffisance veineuse ou dans les morphées.

**Ostéomes multiples** Les ostéomes cutanés primitifs multiples (fig. 46.10) sont différents par leur petite taille et leur caractère acquis. L'ostéomatose miliaire localisée au visage<sup>32</sup> ou maladie d'Arzt comprend de multiples et minuscules papules jaunâtres très dures, survenant hors de tout contexte d'acné chez des femmes d'âge mûr.

La seconde forme, l'ostéomatose miliaire disséminée, est étendue à l'ensemble des téguments, regroupant diverses en-

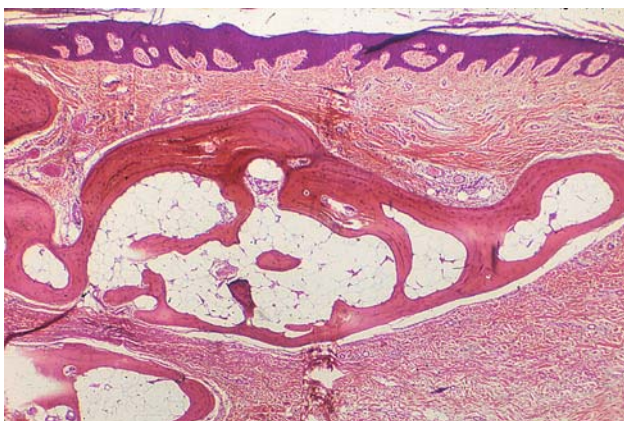


Fig. 46.9 Ostéome solitaire aspect histologique (HE × 80)



Fig. 46.10 Multiples ostéomes cutanés

tités hétérogènes d'ostéomes disséminés parfois congénitaux, mais sans rapport avec la maladie d'Albright, laquelle doit toujours être évoquée.

#### Ostéomes secondaires

##### Ossification sur altération tissulaire

Parmi les tumeurs cutanées qui s'ossifient, la plus banale est le naevus : on parle alors d'ostéonaevus, qui représente 1 à 2 % de la totalité des naevi<sup>33</sup>. Ces ostéomes miniatures suivent parfois le trajet d'un follicule, ce qui suggère qu'ils sont secondaires à des phénomènes de folliculites. La présence de petits foyers d'ossification est rapportée dans le naevus bleu, le naevus de Spitz et le mélanome.

Diverses autres tumeurs, principalement folliculaires, peuvent s'accompagner d'ossification : les carcinomes basocellulaires, les trichoépithéliomes, les kystes épidermoïdes et trichilemmaux mais aussi le fibrome et le fibroxanthome atypique, les hémangiomes, etc. Les tumeurs les plus fréquemment ossifiées sont le pilomatricome (10 à 20 % des cas) et le syringome chondroïde, dont le stroma cartilagineux peut facilement s'ossifier.

Les ostéomes post-acnéiques doivent être distingués de l'ostéomatose miliaire idiopathique de la face. Certains peuvent même être de coloration bleue en cas de traitement à la minocycline. On trouve beaucoup plus fréquemment une ossification cutanée dans l'insuffisance veineuse, sans traduction clinique, mais avec une image très nette sur les clichés radiologiques. Les cicatrices peuvent s'ossifier, qu'il s'agisse de cicatrices chirurgicales ou de points d'injection veineuse.

Dans les maladies systémiques, certaines calcifications peuvent aboutir à de véritables ossifications. On décrit des ossifications de plaques de morphées, de lupus érythémateux chronique ou dans d'autres maladies systémiques, surtout la dermatomyosite.

**Ossification avec trouble du métabolisme phosphocalcique : syndrome d'Albright (ostéodystrophie héréditaire d'Albright)** Les signes cutanés de cette maladie



sont représentés par les ostéomes multiples congénitaux ou apparaissant dès la plus jeune enfance<sup>34</sup>. Ils sont souvent mieux palpés que visibles et leur dureté est caractéristique. On les trouve aux zones exposées aux traumatismes, au cuir chevelu et aux extrémités. Certains s'ulcèrent et des fragments osseux s'éliminent à travers la peau. Ils sont présents dans près de la moitié des cas de syndrome d'Albright. Les autres anomalies caractéristiques de cette maladie sont la petite taille et le faciès arrondi, le cou court, une bradymétacarpie touchant le quatrième métacarpien, une bradymétatarsie et d'autres anomalies squelettiques. Il existe fréquemment un retard mental, un hypogonadisme, une hypothyroïdie et une cataracte.

Dans cette situation longtemps mal comprise, les progrès de la génétique ont permis de tracer plusieurs grands cadres.

La maladie résulte de mutations du gène de la protéine GNAS1<sup>35,36</sup>. Les mutations de l'allèle maternel entraînent un phénotype de maladie d'Albright, avec résistance à la parathormone, aboutissant à un tableau de pseudo-hypoparathyroïdie (type Ia), avec hypocalcémie et hyper-

phosphorémie, associés à un taux élevé de parathormone en raison d'une résistance périphérique à cette hormone. On a alors une inactivation de la sous-unité alpha de la protéine G, nécessaire à la stimulation de l'adényl cyclase. Cette résistance à la parathormone s'accompagne de résistance à la TSH, à la FSH et LH, à la GHRH et au glucagon, expliquant les nombreuses anomalies endocriniennes de ces patients.

Au contraire, les mutations des allèles paternels entraînent aussi une autre maladie, l'hétéroplasie osseuse héréditaire, qui comprend de nombreux ostéomes, mais sans les caractères associés de la maladie d'Albright (retard mental et troubles endocriniens). Dans les mutations d'origine paternelle de GNAS1, on a une pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie, où le bilan hormonal et phosphocalcique est normal et ne s'accompagne pas de résistance hormonale.

Enfin, il existe des tableaux de pseudo-maladie d'Albright (*Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype*) où le niveau d'activité de la protéine Gs alpha est normal<sup>37</sup>. Dans la soixantaine de cas recensés, une délétion du chromosome 2 a été observée (2q37).



- 1 Cribier B, Grosshans E. Calcinosis cutanées. *Ann Dermatol Venerol* 1992 ; **119**:151-168.
- 2 Ahn SK, Kim KT, Lee SH *et al.* The efficacy of treatment with triamcinolone acetonide in calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate : a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1997 ; **14**:103-109.
- 3 Puig L, Rocamora V, Romani J *et al.* Calcinosis cutis following calcium chloride electrode paste application for auditory-brainstem evoked potentials recording. *Pediatr Dermatol* 1998 ; **15**:27-30.
- 4 Kanda A, Uchimiya H, Ohtake N *et al.* Two cases of gigantic dystrophic calcinosis cutis caused by subcutaneous and/or intramuscular injections. *J Dermatol* 1999 ; **26**:371-374.
- 5 Larralde M, Giachetti A, Caceres MR *et al.* Calcinosis following trauma. *Pediatr Dermatol* 2005 ; **22**:227-229.
- 6 Meyer O. CREST syndrome. *Ann Med Intern* 2002 ; **183**:188.
- 7 Bulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005 ; **34**:805-812.
- 8 Cousins MA, Jones DB, Whyte MP, Monafo WW. Surgical management of calcinosis cutis universalis in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997 ; **40**:570-572.
- 9 Bhatia S, Silverberg NB, Don PC, Weinberg JM. Extensive calcinosis cutis in association with systemic lupus erythematosus. *Acta Dermatol Venerol* 2001 ; **81**:446-447.
- 10 Okada J, Nomura M, Shirataka M, Rondo H. Prevalence of soft tissue calcifications in patients with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus* 1999 ; **8**:456-461.
- 11 Morgan KW, Callen JP. Calcifying lupus panniculitis in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus : response to diltiazem and chloroquine. *J Rheumatol* 2001 ; **28**:2129-2132.
- 12 Buka R, Wei H, Sapadin A *et al.* Pseudoxanthoma elasticum and calcinosis cutis. *JAMA* 2000 ; **283**:312-315.
- 13 Satter EK, Maari CH, Morel KD *et al.* Disseminated linear calcinosis cutis associated with the Koebner phenomenon in an infant with congenital acute monocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2004 ; **150**:753-756.
- 14 Lateo S, Charlton F, Hudson M, Lawrence CM. Cutaneous calcification following liver transplantation. *Clin Exp Dermatol* 2005 ; **30**:484-486.
- 15 Lazaro TE, Hernadez-Cano N, Rubio FA *et al.* Cutaneous calcinosis with transepithelial elimination in a patient with sarcoidosis. *Int J Dermatol* 1998 ; **37**:47-51.
- 16 Alfrey AC. The role of abnormal phosphorus metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. *Kidney Int Suppl* 2004 ; **90**:S13-7.
- 17 Dereure O, Leray H, Barneon G *et al.* Extensive necrotic livedo reticularis in a patient with renal failure, hyperparathyroidism and coagulation disorder. *Dermatology* 1996 ; **192**:167-170.
- 18 Wang HY, Yu CC, Huang CC. Successful treatment of severe calciphylaxis in a haemodialysis patient using low-calcium dialysis and medical parathyroidectomy. *Ren Fail* 2004 ; **26**:77-82.
- 19 Elamin EM, McDonald AB. Calcifying panniculitis with renal failure : a new management approach. *Dermatology* 1996 ; **192**:156-159.
- 20 Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Weihrauch J *et al.* Calcinosis of the cutis and subcutis : an unusual nonimmunological adverse reaction to subcutaneous injections of low-molecular weight calcium containing proteins. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **50**:210-214.
- 21 Pakasa NM, Kalengayi RM. Tumoral calcinosis : a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earlier changes. *Histopathology* 1997 ; **31**:18-24.
- 22 Yu X, White KE. FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine Growth factor Rev* 2005 ; **16**:221-232.
- 23 Chefetz I, Heler R, Gali-Tsinopoulou A *et al.* A novel homozygous missense mutation in FGF 23 causes familial tumoral calcinosis associated with disseminated visceral calcification. *Hum Genet* 2005 ; **7**:1-7.
- 24 Ichikawa S, Lyles KW, Econs MJ. A novel GALNT3 mutation in a pseudoautosomal dominant form of tumoral calcinosis : evidence that the disorder is autosomal recessive. *J Clin Endocr Metab* 2005 ; **90**:2420-2423.
- 25 Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, Sigal-Grinberg M. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur*



*J Dermatol* 2005 ; **15**:102-104.

**26** Song DH, Lee KH, Kang WH. Idiopathic calcinosis of the scrotum : histopathologic observations of fifty-one nodules. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; **19**:1095-1101.

**27** Cecchi R, Giomi A. Idiopathic calcinosis of the penis. *Dermatology* 1999 ; **198**:174-175.

**28** Oh CK, Kwon KS, Cho SH, Jang HS. Idiopathic calcinosis of the areola of the nipple. *J Dermatol* 2000 ; **27**:121-122.

**29** Delaporte E, Gosselin P, Catteau B, Nuyts JP, Piette F, Bergoend H. Calcinose miliaire idiopathique perforante des extrémités chez une malade trisomique 21. *Ann Dermatol Venerol* 1997 ; **124**:159-161.

**30** Cribier B, Lipsker D, Grosshans E. Ossifications et ostéomes cutanés. *Ann Dermatol Venerol* 1994 ; **121**:918-930.

**31** Cottoni F, Dell'Orbo C, Quacci D, Tedde G. Primary osteoma cutis. Clinical, morphological and ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1993 ; **15**:77-81.

**32** Boneschi V, Alessi E, Brambilla L. Multiple miliary osteomas on the face. *Am J Dermatopathol* 1993 ; **15**:268-271.

**33** Moulin G, Souquet D, Balme B. Nævus pigmentaires et ossifications cutanées. *Ann Dermatol Venerol* 1991 ; **118**:199-204.

**34** Prendiville JS, Lucky AW, Mallory SB *et al.* Osteoma cutis as a presenting sign of pseudohy-

poparathyroidism. *Ped Dermatol* 1992 ; **9**:11-18.

**35** De Sanctis L, Romagnolo D, Olivero M *et al.* Molecular analysis of the GNSA1 gene for the correct diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy and pseudo-hypoparathyroidism. *Pediatr Res* 2003 ; **53**:749-755.

**36** Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A *et al.* Minireview : GNAS : normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004 ; **145**:5459-5464.

**37** Chassang N, De Mas P, Tauber M *et al.* Molecular characterization of a cryptic 2q37 deletion in a patient with Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Am J Med Genet* 2004 ; **128A**:410-413.



*Toxicologie*

# 47

## Toxicomanies

**Pascal Del Giudice**

**Drogues utilisées** 47-1

**Technique d'injection** 47-1

**Complications dermatologiques aiguës au site d'injection** 47-2

*Marques d'injection* 47-2

*Infections cutanées* 47-2

*Ulcérations cutanées et nécroses* 47-3

*Faux anévrysmes et anévrysmes mycotiques* 47-3

*Thrombophlébite* 47-3

*Injection intra-artérielle directe* 47-4

**Complications dermatologiques tardives au site d'injection** 47-4

*Hyperpigmentation* 47-4

*Cicatrices* 47-4

*Tatouages* 47-4

*Insuffisance veineuse et ulcères* 47-4

*Nodules cutanés, panniculites, scléroses cutanées et ulcères* 47-5

*Ischémies périphériques et syndrome de Raynaud* 47-5

**Complications selon le site d'injection** 47-5

*Mains* 47-5

*Autres localisations* 47-5

**Réactions allergiques** 47-6

**Localisations cutanées d'infection systémique** 47-6

**Manifestations toxiques** 47-6

**Manifestations psychiatriques** 47-6

**Références** 47-6

**L**a toxicomanie injectable est un fléau mondial à l'origine de nombreuses complications médicales, chirurgicales, psychiatriques et sociales <sup>1</sup>. Ces complications dépendent principalement des drogues utilisées et de l'ancienneté de la toxicomanie. Les overdoses et les transmissions d'agents infectieux par voie sanguine comme le VIH et les hépatites virales sont les mieux connues. Parmi les autres complications occasionnées par ces pratiques, les atteintes cutanées figurent en première place. Ainsi, tous les toxicomanes ont présenté ou présenteront des complications dermatologiques.



### Drogues utilisées

Deux stupéfiants arrivent largement en tête dans les consommations des toxicomanes : la cocaïne et l'héroïne <sup>1</sup>. Elles sont fabriquées de façon artisanale, conditionnées et vendues dans des conditions excluant la stérilité des produits. Le stockage est précaire, exposant les produits à des contaminations par des germes telluriques. Lorsque ces produits arrivent sur le marché, ils sont coupés de 50 à 90 % par de nombreux produits comme la quinine, le lactose, la lidocaïne, la caféine, l'inositol, le dextrose, le sucrose, la procaine, le talc, le magnétol <sup>1</sup>...

La plupart des toxicomanes sont des polytoxicomanes. Outre la cocaïne et l'héroïne, de nombreuses autres substances peuvent être utilisées par voie injectable (encadré 47.A).

Parmi celles-ci, il faut citer les médicaments psychotropes conditionnés par voie orale dont l'utilisation est détournée pour la voie injectable. Ainsi, les comprimés de benzodiazépines et d'autres substances comme la buprénorphine (Subutex) sont écrasés puis dilués pour être injectés <sup>2</sup>. Certaines drogues ont également un effet pharmacologique propre qui contribue à la physiopathologie des lésions cutanées, comme la cocaïne qui est un puissant vasoconstricteur du fait de son effet pharmacologique adrénergique. La liste des drogues utilisées est longue et l'ingéniosité des utilisateurs et des narco-trafiquants est sans limite pour la recherche de nouvelles substances. L'utilisation de la voie injectable par les toxicomanes est recherchée pour obtenir un effet plus rapide et plus intense.



### Technique d'injection

La drogue est préparée pour l'injection par sa dilution dans diverses solutions, principalement de l'eau, mais également d'autres substances tel que le jus de citron. La solution est ensuite chauffée dans une cuillère ou un autre récipient pour favoriser la dissolution du produit, puis filtrée à travers un coton ou un filtre de cigarette et enfin aspirée dans une seringue ou un dispositif pour injection. À chaque étape du rituel entourant cette préparation les risques de contamination microbienne de la solution sont importants. Ils sont aggravés par l'utilisation de matériel non stérile,





Coll. D. Bessis

**Fig. 47.1** Marques d'injection au cours d'une toxicomanie intraveineuse

son partage et l'absence d'antisepsie lors de l'injection. La voie usuelle d'injection est la voie intraveineuse. Les sites d'injection variaient au cours du temps du fait de la sclérose progressive des veines principales<sup>3</sup>. Ainsi, les veines de l'avant-bras sont utilisées les premières années puis les veines des bras après trois ans et demi de toxicomanie, puis les mains après quatre ans. L'injection dans les veines du cou et des pieds apparaît après six ans de toxicomanie et l'utilisation du creux inguinal, des orteils et des doigts survient après dix ans. Lorsque toutes les veines sont sclérosées et donc inutilisables, les toxicomanes injectent la drogue soit délibérément, soit par accident dans les artères voisines, l'hypoderme ou les muscles.



### Complications dermatologiques aiguës au site d'injection

Elles surviennent en moyenne dans les 48 à 72 heures après l'injection.

#### Marques d'injection

Les traumatismes liés aux injections récentes, à type d'érythème ou de macule purpurique, localisées au site d'injection sont présents chez l'ensemble des toxicomanes (fig. 47.1).

#### Infections cutanées

Elles constituent les principales complications locales, à type de dermohypodermite bactériennes ou d'abcès (fig. 47.2). Leur incidence est difficile à préciser car seules les infections les plus sévères sont vues par les médecins. Sur

#### Principales drogues utilisées pour les injections

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Héroïne             | Méthylphenidate    |
| Cocaïne             | Témazépam          |
| Crack cocaïne       | Pentazocine        |
| Morphine et dérivés | Kétamine           |
| Hydromorphine       | Amphétamines       |
| Triazolam           | Méthadone en sirop |
| Flunitrazépam       | Buprénorphine      |

47.A

une cohorte de près de 1 100 patients toxicomanes par voie intraveineuse, près de 11 % d'entre eux notaient avoir eu au moins un abcès cutané durant les six mois précédents, et ce, quelles que soient les mesures antiseptiques utilisées<sup>4</sup>. L'incidence des abcès cutanés est évaluée à 33 pour 100 patients toxicomanes par voie injectable par année<sup>5</sup>. Plusieurs éléments combinés vont concourir à la survenue de ces infections. À chaque étape du rituel entourant la préparation de la solution, des micro-organismes peuvent contaminer le produit. Ainsi, Tuazon *et al.*<sup>6</sup> ont montré que 68 % des prélèvements d'héroïne et 89 % des matériels d'injections confisqués par la police de Washington étaient contaminés par des micro-organismes tels que des *Clostridium* sp, des bacilles à Gram négatif et des agents fongiques. Des résultats similaires étaient notés à Chicago<sup>7</sup>.

Les autres facteurs aggravant le risque d'infection sont l'absence d'antisepsie lors des injections, l'hygiène générale souvent mauvaise, l'utilisation de substances adjuvantes ayant un effet irritant ainsi que d'éventuels corps étrangers injectés et les propriétés pharmacologiques des drogues. Ainsi la cocaïne, par son effet adrénergique, entraîne une hypoxie locale source d'infection à anaérobies. De nombreux agents pathogènes peuvent être isolés au cours de ces infections isolés ou en association. Les trois principales bactéries sont *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et les streptocoques non groupables<sup>2</sup>. Les bactéries anaérobies incluant les *Clostridium* sont moins fréquemment isolées, souvent en association avec les bactéries aérobies, mais leurs manifestations sont plus graves. Les bacilles à Gram négatif sont plus rarement impliqués. L'origine de ces bactéries est la peau ou la cavité buccale<sup>2</sup>.

Les manifestations les plus sévères sont représentées par les fasciites nécrosantes (fig. 47.3) et les gangrènes clostridiales. Ces infections sont parfois dues à des clones bactériens ayant contaminé des lots de drogue. Ainsi, des épidémies d'infections sévères telles que des fasciites nécrosantes et des gangrènes ont été liées à des clones de *Streptococcus pyogenes*, de *Staphylococcus aureus*, de *Clostridium novyi* et *Clostridium sordellii*. Le traitement repose sur la chirurgie en cas d'abcès, de dermohypodermite nécrosante ou de fasciite nécrosante, associée à une antibiothérapie dirigée contre les cocci à Gram positif et éventuellement contre les bactéries anaérobies.



Coll. D. Bessis

**Fig. 47.2** Dermo-hypodermite bactérienne du dos de la main au cours d'une toxicomanie intraveineuse



Coll. Dr P. Del Giudice, Fréjus

**Fig. 47.3** Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante à streptocoque pyogène et cicatrices d'injection ancienne

### Ulcérations cutanées et nécroses

Elles peuvent se développer du fait de la combinaison de différents facteurs : injection intradermique directe ou « *skin popping* » (fig. 47.4), propriétés irritantes des drogues ou des adjuvants, occlusion vasculaire et infection. À titre d'exemple, la quinine, parfois utilisée comme adjuvant, a des effets caustiques et la cocaïne a de puissantes propriétés vasoconstrictrices et des effets thrombotiques.

Bien que diverses bactéries puissent être isolées à partir de ces ulcérations nécrotiques, la plupart des auteurs considèrent que le mécanisme de formation de l'ulcération n'est pas infectieux mais lié à un effet direct de la drogue ou de ses adjuvants.

Des lésions bulleuses, nodulaires, cellulitiques ou abcédées (abcès aseptiques « chimiques ») (fig. 47.5) partagent en fait le même mécanisme physiopathologique et précèdent en



Coll. Dr P. Del Giudice, Fréjus

**Fig. 47.4** Ulcération cutanée après injection intradermique directe



Coll. Dr P. Del Giudice, Fréjus

**Fig. 47.5** Abcès du bras au cours d'une toxicomanie intraveineuse

général la nécrose et l'ulcération. L'évolution peut être aiguë si l'inflammation est importante, ou chronique, avec la formation d'un granulome inflammatoire<sup>2</sup>. Certaines nécroses cutanées peuvent résulter d'une occlusion artérielle après injection intra-artérielle directe. Enfin, il n'est pas rare de mettre en évidence, dans ces lésions, des corps étrangers en lumière polarisée tels que de la cellulose microcristalline parfois présente dans l'excipient de certains comprimés.

### Faux anévrismes et anévrismes mycotiques

Ces complications rares et graves se manifestent comme des tuméfactions pulsatiles localisées sur le trajet des principales artères. Plus exceptionnellement, elles peuvent être inflammatoires et non pulsatiles, confondues avec un abcès. Leur incision inappropriée aboutit à une hémorragie cataclysmique. Il convient donc toujours de s'assurer chez un toxicomane qu'une « tuméfaction » à type d'abcès présente sur un trajet artériel n'est pas un faux anévrisme.

La formation des faux anévrismes relève de deux mécanismes : blessure de la paroi artérielle par une aiguille ; infection locale ou systémique responsable d'une endartérite. *Staphylococcus aureus* est le principal germe présent dans les anévrismes mycotiques. Les principales localisations sont l'artère fémorale du fait des injections inguinales, mais d'autres localisations aux membres supérieurs sont rapportées. Le traitement de ces anévrismes est difficile et repose sur leur ligature et leur excision chirurgicale.

### Thrombophlébite

La thrombophlébite est une complication commune chez les toxicomanes. L'utilisation de drogues injectables est un facteur de risque pour les thromboses veineuses profondes. Les traumatismes répétés occasionnés par les ponctions veineuses, les infections locales et les propriétés irritantes des drogues ou des adjuvants sont les principales causes de ces thromboses veineuses superficielles ou profondes. Les thromboses septiques sont responsables de bactériémies fréquentes avec *Staphylococcus aureus* comme principal pathogène. Les localisations les plus graves sont les thromboses fémoro-iliaques et les thromboses des membres supérieurs.



Coll. Dr P. Del Giudice, Fréjus

**Fig. 47.6** Macules érythémateuses et purpuriques palmaires suite à des embols de buprénorphine après injection intra-artérielle directe à partir de l'artère radiale

### Injection intra-artérielle directe

Elle peut être délibérée ou accidentelle. Dans tous les cas, il en résulte des complications graves touchant la peau et les structures adjacentes<sup>8</sup>. Immédiatement après l'injection intra-artérielle, les sujets ressentent une sensation de douleur à type de brûlure dans le territoire irrigué par l'artère injectée. La douleur devient intense et dure plusieurs jours. Un œdème et une cyanose froide s'installent rapidement. La majorité des cas concernent les membres supérieurs (fig. 47.6). La conséquence finale peut être une ischémie sévère et la survenue d'une nécrose distale. Les pouls périphériques sont en général conservés. La cyanose et les plaques livédoïdes se développent sur le territoire irrigué, compliquées, dans les cas les plus sévères, par des nécroses distales (fig. 47.7).



### Complications dermatologiques tardives au site d'injection

Il s'agit de complications survenant au-delà des 72 heures après l'injection.

#### Hyperpigmentation

Weidman *et al.*<sup>9</sup> ont rapporté une hyperpigmentation localisée au site d'injections chez 54 % des sujets. Il s'agit d'une hyperpigmentation inflammatoire secondaire aux différentes agressions cutanées, en particulier sur le trajet d'injection veineuse ou des autres sites d'injection.

#### Cicatrices

Les cicatrices sont caractéristiques de la toxicomanie injectable. Horowitz *et al.*<sup>10</sup> notent leur présence chez 76 % des toxicomanes examinés. Il s'agit principalement de cicatrices localisées sur les trajets veineux de l'avant-bras et du dos des mains. La moitié des sujets ayant abandonnés les injections depuis plus de cinq ans présentait toujours ces cicatrices. Les « pop scars » sont également des cicatrices caractéristiques de la toxicomanie injectable et résultent d'injections intradermiques directes. Elles forment des ci-



Coll. Dr P. Del Giudice, Fréjus

**Fig. 47.7** Plaques livédoïdes et cyanotiques de la face antérieure de cuisse après injection intra-artérielle directe de drogue à partir de l'artère fémorale

catrices ovalaires ou arrondies irrégulières, hyper- ou hypopigmentées, atrophiques ou hypertrophiques, de 0,5 à 3 cm de diamètre, présentes sur les membres. Les autres cicatrices résultent de mécanismes variables, tels que des traumatismes, des infections, des nécroses, des brûlures ou une autolyse.

#### Tatouages

On en retrouve principalement deux types : les « shooting tattoos » qui sont dus à la présence de suie lors du chauffage de l'aiguille avant injection et ceux dont l'objet est de dissimuler les diverses cicatrices affichantes caractéristiques de la toxicomanie.

#### Insuffisance veineuse et ulcères

Pieper *et al.*<sup>11,12</sup> rapportent que 90 % des sujets ayant des antécédents de toxicomanie ont des signes d'insuffisance veineuse. Les facteurs de risque pour le développement de cette insuffisance veineuse sont multiples : traumatismes veineux, ulcérations aiguës nécrotiques, thromboses superficielles et profondes et blocage du système lymphatique



Coll. Dr P. Del Giudice, Fréjus

**Fig. 47.8** Nodule cutané inflammatoire de la face antérieure de jambe secondaire à des injections répétées de drogue





Coll. D. Bessis

**Fig. 47.9** Sclérose cutanée sévère et étendue, associée à des lésions ischémiques et nécrotiques profuses, secondaire à des injections intra-artérielles répétées de buprénorphine pilée dans l'artère humérale (pli du coude)

par les injections répétées et l'action sclérosante des différentes drogues dans le derme. Le blocage du système lymphatique et la destruction du système veineux contribuent à la formation d'œdèmes des membres. Ultérieurement, sur ce terrain d'insuffisance veineuse, des ulcères peuvent survenir.

#### Nodules cutanés, panniculites, scléroses cutanées et ulcères

Les drogues et leurs adjuvants sont parfois responsables d'une réaction inflammatoire dermique, avec parfois la présence de corps étrangers. Hahn *et al.*<sup>13</sup> ont montré la présence de granulomes secondaires à la présence de talc ou d'amidon chez 5 des 9 sujets présentant des nodules cutanés. L'analyse histologique cutanée avec lumière polarisée permet de montrer la présence de matériel biréfringent tel que de l'amidon, du talc ou d'autres corps étrangers. Suivant l'intensité la localisation, l'étendue et la chronicité de cette réaction inflammatoire les lésions se présentent cliniquement sous la forme de nodules (fig. 47.8), de panniculite ou de scléroses dermiques étendues (fig. 47.9). Certaines drogues sont à l'origine de scléroses dermiques majeures. Parmi ces drogues, la pentazocine occasionne une fibrose dermique sévère et irréversible<sup>2</sup>. Parfois, le tissu granulomateux, inflammatoire et richement vascularisé, péri-ulcéreux, est utilisé par les toxicomanes comme site d'injection<sup>2</sup>.

#### Ischémies périphériques et syndrome de Raynaud

La cocaïne, par son effet adrénergique, est associée à des troubles vasculaires tels que le syndrome de Raynaud et des nécroses digitales.



#### Complications selon le site d'injection

Aucune partie du revêtement cutané n'est épargnée par les toxicomanes pour leurs injections. Certaines localisations plus spécifiques sont cependant plus fréquentes.

##### Mains

Les mains sont un site commun d'injection, particulièrement le dos des mains et les doigts. Les infections sont fréquentes et peuvent affecter toutes les structures ana-

tomiques de la main. Il peut s'agir d'abcès, de cellulite nécrosante, de ténosynovite, d'arthrite, d'ostéite et d'ostéomyélite. La destruction des articulations, des tendons, et la sclérose cutanée post-cicatricielle sont à l'origine de déformations digitales irréversibles. L'injection intra-artérielle directe de l'artère radiale ou brachiale est à l'origine d'ischémie et de nécrose digitale. Le syndrome des mains bouffies (« puffy hand syndrome ») (fig. 47.10) n'est pas rare, bien que peu rapporté dans la littérature. Il s'agit d'une complication spécifique de la toxicomanie en rapport avec un lymphoedème chronique lié à la destruction du système veineux des lymphatiques. Il n'existe pas de traitement spécifique et le lymphoedème peut persister des années malgré l'arrêt de la toxicomanie<sup>2,14</sup>. On peut également citer, lors de coma prolongé, la possibilité d'un syndrome de Volkmann et de bulles post-coma.

#### Autres localisations

**Organes génitaux externes :** le pénis, et plus particulièrement la veine dorsale de la verge, est parfois utilisé pour les injections<sup>2</sup> (fig. 47.3).

**Creux inguinal :** le creux inguinal est souvent utilisé pour injections intra-artérielles directes. Les complications potentielles sont des abcès, des anévrismes mycotiques et des faux anévrismes de l'artère fémorale, ainsi que la possibilité de thrombose ilio-fémorale, de gravité extrême.



Coll. Dr P. Del Giudice, Tréguier

**Fig. 47.10** Syndrome des mains bouffies (« puffy hand syndrome »)

**Région cervicale :** l'injection des veines jugulaires peut se compliquer de cellulites cervicales et de médiastinites dont le pronostic est réservé.



### Réactions allergiques

Les opiacés sont à l'origine d'un prurit généralisé dû à une histamino-libération. Ce prurit débute en général immédiatement après l'injection d'héroïne et peut durer entre 10 minutes et 24 heures. D'une façon générale, les réactions allergiques et les toxidermies sont extrêmement rares chez les toxicomanes. Un seul cas de syndrome de Lyell a été rapporté lors d'une injection d'héroïne<sup>2</sup>.



### Localisations cutanées d'infection systémique

Les bactériémies sont fréquentes chez les toxicomanes. Cinq pour cent des bactériémies sont dues au staphylocoque doré. Les infections cutanées, les thrombophlébites septiques et les endocardites sont les principales sources de ces bactériémies. L'endocardite du toxicomane est typiquement une endocardite du cœur droit. Les signes cutanés en rapport avec ces bactériémies résultent en général d'une endartérite septique au cours d'endocardites. Au plan dermatologique, elles se manifestent sous forme de pétéchies et de pustules périphériques. Les bactériémies peuvent également se compliquer d'arthrites septiques secondaires. Elles peuvent se manifester par des tuméfactions inflammatoires (ostéoarthrites chondrocostales typiques du toxicomane). Au cours des années 1980, un syndrome clinique incluant une folliculite, des pustules, une atteinte oculaire à type chorioretinite ou d'uvéïte et une ostéo-arthrite chondrocostale était décrit chez les sujets s'injectant de l'héroïne brune diluée dans du jus de citron. Typiquement, les lésions cutanées correspondaient à des nodules douloureux et à des pustules principalement localisées au niveau du scalp et dans les zones pileuses (fig. 47.11).



Coll. D. Bessis

**Fig. 47.11** Grandes pustules des zones pileuses au cours d'une candidose systémique secondaire à l'injection d'héroïne diluée dans du jus de citron



### Manifestations toxiques

Deux infections toxiques sont régulièrement rapportées : le tétanos et le botulisme. Chez le sujet jeune, la toxicomanie est la première cause de tétanos en Europe et aux États-Unis. La présence de spores anaérobies, ainsi que les traumatismes cutanés répétés et les infections sont des causes majeures de ce tétanos. Des cas de botulisme post-injection ont été rapportés en Europe et aux États-Unis, liés à des lots d'héroïne contaminée par des spores botuliques<sup>2</sup>.



### Manifestations psychiatriques

Quelques manifestations psychiatriques sont directement liées à l'utilisation de drogues. La cocaïne est à l'origine d'une trichotillomanie, mais, beaucoup plus fréquemment, d'hallucinations tactiles qui sont décrites classiquement comme des sensations d'insectes rampants sur la peau.



- 1 Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user : 25 years later. *Ann Intern Med* 1993 ; **119**:1017-1028.
- 2 Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol* 2004 ; **150**:1-10.
- 3 Darke S, Ross J, Kaye S. Physical injecting sites among injecting drug users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend* 2001 ; **62**:77-82.
- 4 Vlahov D, Sullivan M, Astemborski J, Nelson KE. Bacterial infections and skin cleaning prior to infection among intravenous drug users. *Public Health Rep* 1992 ; **107**:595-598.
- 5 Spijkerman IJ, van Ameijden EJ, Mientjes GH *et al*. Human immunodeficiency virus infection and other risk factors for skin abscesses

- and endocarditis among injection drug users. *J Clin Epidemiol* 1996 ; **49**:1149-1154.
- 6 Tuazon CU, Hill R, Sheagren JN. Microbiologic study of street heroin and injection paraphernalia. *J Infect Dis* 1974 ; **129**:327-329.
- 7 Moustoukas NM, Nichols RL, Smith JW *et al*. Contaminated street heroin. Relationship to clinical infections. *Arch Surg* 1983 ; **118**:746-749.
- 8 Del Giudice P, Vandenbos F, Boissy C *et al*. Cutaneous complications of direct intra-arterial injections in drug addicts. *Acta Derm Venereol* 2005 ; **85**:451-452.
- 9 Weidman AI, Fellner MJ. Cutaneous manifestations of heroin and other addictive drugs. Study and analysis. *N Y State J Med* 1971 ; **71**: 2643-2646.

- 10 Horowitz HW. Learning to recognize scarring among intravenous drug users : a tool for HIV risk reduction. *Am J Public Health* 1997 ; **87**: 1233-1234.
- 11 Pieper B. A retrospective analysis of venous ulcers healing in current and former users of injected drugs. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1996 ; **23**:291-296.
- 12 Pieper B, Templin T. Chronic venous insufficiency in persons with a history of injection drug use. *Res Nurs Health* 2001 ; **24**:423-432.
- 13 Hahn HH, Schweid AI, Beaty HN. Complications of injecting dissolved methylphenidate tablets. *Arch Intern Med* 1969 ; **123**:656-659.
- 14 Del Giudice P, Durant J, Dellamonica P. Hand edema and acrocyanosis : "puffy hand syndrome". *Arch Dermatol* 2006 ; **142**:1084-1085.



# 48

## Intoxications chimiques

Nadia Raison-Peyron

### Tabac 48-1

Impact du tabac sur les glandes sébacées 48-1

Vieillessement cutané extrinsèque 48-1

Phanères 48-2

Cancers cutanés et lésions précancéreuses 48-2

Psoriasis 48-2

Pustuloses palmo-plantaires 48-3

Eczéma 48-3

### Cannabis 48-3

### Alcool 48-3

Manifestations dermatologiques liées à l'alcoolisme chronique 48-4

Maladies avec expression cutanée induite par l'alcool 48-5

Aggravation de dermatoses préexistantes 48-6

### Mercure 48-6

Acrodynie 48-7

Érythème mercuriel 48-7

### Dioxine 48-7

### Arsenic 48-8

### Conclusion 48-9

### Références 48-9

Les produits toxiques pour la santé chez l'homme sont très nombreux. Certains ont un tropisme cutané et sont connus depuis de très nombreuses années comme l'arsenic. D'autres, de part leur consommation extrêmement répandue comme le tabac, l'alcool et plus récemment le cannabis, méritent que leurs effets cutanés soient signalés.



### Tabac <sup>1,2</sup>

Les manifestations cutanées développées au cours de l'intoxication tabagique sont bien individualisées. Elles s'intriquent souvent à d'autres symptômes cutanés secondaires aux agressions environnementales comme le soleil et la pollution. Le stress oxydatif est un des dénominateurs communs qui génèrent en partie ces altérations.

#### Impact du tabac sur les glandes sébacées

**Acné** Elle est observée chez la femme dans 30,2 % des cas et 21,6 % des hommes. Elle évolue dans les deux groupes depuis au moins une douzaine d'années soit un peu moins que l'ancienneté du tabagisme (14 ans). Il s'agit surtout d'une acné rétentionnelle. Les cicatrices sont fréquentes, le plus souvent en « pic à glace » chez l'homme. Il y aurait une relation linéaire entre la prévalence et la gravité de l'acné et la consommation quotidienne de cigarettes <sup>3</sup>. Le rôle aggravant du tabagisme est aussi démontré dans l'acné inversée <sup>4</sup>.

**Kystes épidermoïdes** Ils sont assez caractéristiques au niveau du visage mais surtout au niveau des régions rétro-auriculaires (en particulier chez l'homme).

**Folliculite des plis** Avec parfois de gros kystes, plus souvent chez la femme, l'été et en cas d'épilation à la cire.

#### Vieillessement cutané extrinsèque <sup>5</sup>

La combustion du tabac est en fait une pyrolyse qui modifie totalement la nature des éléments du tabac dont on connaît en fait plusieurs centaines de constituants. On ne retient habituellement que quatre groupes de substances incriminées dans l'étiologie des maladies liées à l'usage du tabac : la nicotine et ses dérivés, l'oxyde de carbone, les aldéhydes et les phénols, irritants, enfin les goudrons cancérogènes (hydrocarbures polycycliques) ou co-cancérogènes (phénols et esters). C'est en fait la nicotine et ses dérivés qui sont incriminés dans le vieillissement tabagique.

Le tabac est responsable d'une accentuation du vieillissement cutané, caractérisé par une accentuation des plis et des rides, radiaires autour de la bouche ou du canthus externe, profondes au niveau des joues ou de la région péri-buccale. La peau est de pigmentation jaune ou grisâtre et atrophique. Pour certains, de telles lésions surviennent beaucoup plus fréquemment chez la fumeuse que chez l'homme et dépendraient de la dose de tabac consommée.

Sur le plan histologique, les lésions sont situées dans le derme et sont caractérisées par une fragmentation des fibres élastiques matures qui sont augmentées en nombre. L'activité élastasique est stimulée avec formation d'un tissu élastique anormal. Les fibres de collagène ont une augmentation du nombre de liaisons covalentes entre elles, se traduisant par une augmentation de la tension cutanée et une diminution de leur dégradation enzymatique. Enfin,



la production de radicaux libres par le tabac participe aux effets délétères conduisant au vieillissement cutané. Ces effets sont difficiles à dissocier de ceux induits par l'exposition solaire ou par la carence œstrogénique induite par le tabac. Néanmoins, des études récentes ont prouvé que la fumée de cigarette était à elle seule un facteur de risque de vieillissement cutané : les fumeurs ont, à exposition solaire et phototypes égaux, davantage de signes de sénescence<sup>6</sup>. Les altérations vasculaires périphériques induites par le tabagisme participent également certainement au vieillissement cutané accéléré chez le fumeur. La nicotine augmente le taux sanguin de la vasopressine sérique, elle-même responsable de la diminution de la perfusion cutanée. La pression d'oxygène transcutanée diminue chez le fumeur de cigarette probablement en relation avec une augmentation de la teneur en oxyhémoglobine ou en thiocyanate<sup>7</sup>. La diminution de la microcirculation cutanée est observée même après avoir fumé une seule cigarette que ce soit chez les fumeurs ou les non-fumeurs<sup>8</sup>. Celle-ci redevient cependant normale plus rapidement chez les non-fumeurs que chez les fumeurs.

Une autre étude a souligné le rôle délétère des métalloprotéinases (en particulier MMP-1) dont le taux d'ARN messager est augmenté dans la peau des fumeurs<sup>9</sup>.

Il a été démontré que la fumée de cigarettes aurait des propriétés phototoxiques et potentialiserait les effets délétères des UVA et des UVB<sup>10</sup>.

### Phanères

Récemment a été établi un lien entre chute de cheveux et tabac<sup>11</sup>. Les mécanismes incriminés sont multifactoriels et probablement en relation directe avec l'effet de la fumée sur la microvascularisation de la papille pileuse dermique, sur la perturbation de la balance des systèmes protéases/antiprotéases dans le follicule contrôlant le cycle pileux, le relargage de cytokines pro-inflammatoires responsables d'une micro-inflammation.

Les doigts jaunis par le tabac et la xanthonychie (ongles jaunes) sont des manifestations bien connues liées au tabagisme.

### Cancers cutanés et lésions précancéreuses

Le tabac est un facteur de risque pour le développement de cancers. Plusieurs études rappellent que le risque de développer un carcinome basocellulaire ou un mélanome est faible chez le fumeur, à la différence des carcinomes épidermoïdes où le risque relatif est évalué à 2,3 dans une étude récente<sup>12</sup>. Il existe une relation dose-réponse entre le risque de développer un carcinome épidermoïde et le nombre quotidien de cigarettes ou de pipes fumées (il n'y a en revanche pas d'augmentation du risque avec les cigares). Ces carcinomes siègent surtout sur les demi-muqueuses, pratiquement toujours la lèvre inférieure. Outre le tabac, l'exposition solaire et le mauvais état dentaire sont autant de facteurs de risque.

Cliniquement, la lèvre est souvent irritée pouvant prendre un aspect blanchâtre (fig. 48.1). Ailleurs, c'est une lésion arrondie, croûteuse, augmentant progressivement de taille,

qui s'ulcère et qui s'infilte, pouvant évoluer vers une lésion végétante. La biopsie s'impose toujours pour confirmer le diagnostic. L'examen clinique recherchera des adénopathies sous-mentales et sous-maxillaires, qui, lorsqu'elles existent, aggravent le pronostic. La mélanose du fumeur se traduit par une pigmentation de la muqueuse buccale, en particulier de la gencive chez le fumeur de race blanche. La *palatitis nicotina*, altération réversible du palais, est principalement observée chez le fumeur de pipe. Il s'agit d'un érythème puis d'une kératose du palais, évoluant vers un placard formé de papules ombiliquées à centre érythémateux (fig. 48.2).

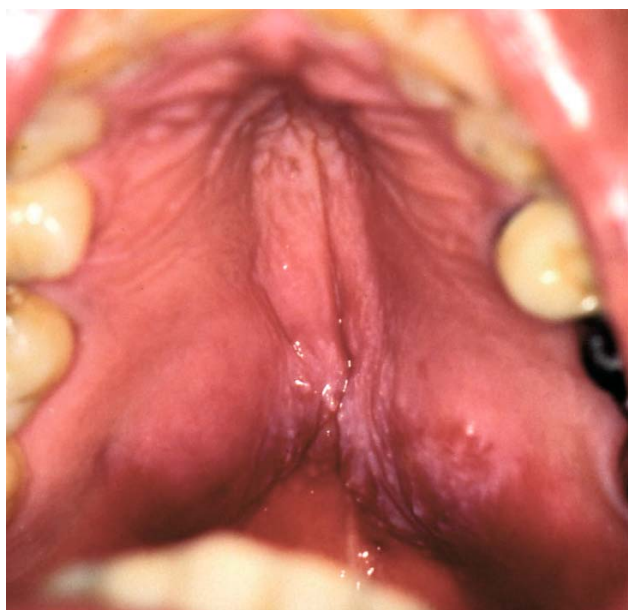
Dans toutes les études, la transformation de lichens plans oraux ou de leucoplasies buccales ou labiales semblent se majorer du fait de la cigarette.



Fig. 48.1 Leucoplasie rétrocommissurale tabagique

### Psoriasis

Le risque de développer un psoriasis semble plus grand chez la femme fumeuse que chez l'homme fumeur<sup>13</sup>. Chez ce dernier s'y ajoute un alcoolisme fréquent. Il s'agit plus volontiers de psoriasis pustuleux (fig. 48.3) surtout si le nombre de cigarettes est supérieur à 15 par jour et la surface cutanée atteinte est d'autant plus grande que s'y associe un alcoolisme.



Coll. D. Bessis

**Fig. 48.2** Leucokératose du palais secondaire à une intoxication nicotinique

### Pustuloses palmo-plantaire

Les fumeurs avec une pustulose palmo-plantaire auraient une plus grande prévalence de dysfonctionnement thyroïdien. Dans une étude récente, sur 17 patients, fumeurs, avec une pustulose palmo-plantaire, 12 ont bénéficié d'un bilan : 3 avaient une maladie thyroïdienne, 2 une augmentation de la TSH et 2 des anticorps antithyroïdiens<sup>14</sup>.

### Eczéma

Dans un article récent, il est montré que les enfants ont un plus grand risque de développer un eczéma atopique et une sensibilisation aux acariens quand ils sont exposés à la fumée du tabac<sup>15</sup>. De véritables allergies de contact au tabac ont été rapportées : elles restent toutefois rares<sup>16</sup>. Dans certaines dyshidroses idiopathiques, le rôle du tabac a été soulevé.



### Cannabis<sup>17</sup>

Depuis la fin des années 1990, le cannabis est de loin la substance psychoactive la plus consommée chez les 15-25 ans. Il est incriminé dans un type d'artériopathie proche de ce qui est retrouvé dans la maladie de Buerger (ou thrombo-angéite oblitérante) mais aussi comme élément inducteur de lésions athéromateuses chez le sujet jeune quel que soit son sexe<sup>18</sup>.

Les préparations à base de cannabis dérivent de la plante femelle *cannabis sativa* dont le principal constituant responsable des effets pharmacologiques est le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

L'effet vasoconstricteur du cannabis est connu depuis de nombreuses années. Il a d'ailleurs été montré que, parmi les nombreux cannabinoïdes recensés à ce jour, le  $\Delta^9$ -trans-tétrahydrocannabinol et le  $\Delta^8$ -trans-tétrahydrocannabinol



Coll. D. Bessis

**Fig. 48.3** Psoriasis pustuleux plantaire : une association fréquente avec le tabagisme

pourraient induire une vasoconstriction périphérique<sup>19</sup>. Dès 1960, des cas d'artériopathies distales sévères chez 29 sujets fumeurs de kif (*cannabis sativa indica*), d'origine nord-africaine ont été décrits<sup>20</sup>.

De nombreux cas d'endartérite cannabique ont été rapportés dans la littérature ; la présentation est très proche de la maladie de Buerger<sup>21</sup>. Cette pathologie touche surtout les sujets jeunes de sexe masculin entre 18 et 40 ans, usagers réguliers de cannabis (et de tabac associé).

L'artérite se présente habituellement sous la forme d'une ischémie distale subaiguë d'apparition progressive, touchant essentiellement les membres inférieurs. L'atteinte proximale a également été rapportée<sup>17,22</sup>. Le pronostic de l'artériopathie semble être péjoratif lorsqu'un sevrage thérapeutique en cannabis est absent ou en échec.



### Alcool

L'abus d'alcool peut donner une grande variété de manifestations cutanées. Une consommation chronique excessive d'alcool, même débutante, peut être accompagnée de symptômes dermatologiques ou aggraver des dermatoses préexistantes.





**Fig. 48.4** Multiples angiomes stellaires de la face antérieure du thorax au cours d'une cirrhose alcoolique

#### Manifestations dermatologiques liées à l'alcoolisme chronique<sup>23</sup>

**Manifestations cutanées d'origine vasculaire** Elles sont bien connues, allant des télangiectasies punctiformes aux ecchymoses. Le mécanisme exact de cette vasodilatation n'est pas bien connu mais de multiples théories ont été proposées : vasodilatation des vaisseaux dermiques induite par l'alcool, perturbations des systèmes de contrôle vasomoteurs centraux, diminution du métabolisme des œstrogènes<sup>24</sup>. Les angiomes stellaires sont les lésions vasculaires les plus fréquentes. Ils prédominent au visage, au V du cou, à la partie supérieure du thorax, sur les bras, les mains (fig. 48.4). Il est important de souligner qu'ils peuvent survenir en cas d'atteinte hépatique indépendamment de la cause. On les observe aussi au cours de la grossesse, d'où l'implication probable des œstrogènes. Ils peuvent ainsi apparaître et disparaître en fonction du taux sérique d'œstradiol<sup>25</sup>. L'érythème palmaire (fig. 48.4), fréquemment observé, peut être de deux types :

- avec des mains chaudes et une accentuation de l'aspect en mottes des paumes ;
- plus commun, avec un érythème bien délimité prédominant sur l'éminence hypothénar.

Les plantes peuvent être également atteintes. Cet érythème palmaire peut se voir au cours de la grossesse, dans



**Fig. 48.5** Érythème palmaire acquis au cours de la cirrhose alcoolique

les leucémies. Il existe des formes familiales idiopathiques. En cas d'hypertension portale, on peut observer une circulation collatérale abdominale avec un aspect en « méduse » (fig. 48.6).

Un faciès pseudo-cushingoïde avec érythème facial, tuméfaction parotidienne bilatérale n'est pas exceptionnel.

Les flushs en rapport avec une rosacée ou lors de la prise de certains médicaments (ex-disulfiram) surviennent chez des sujets génétiquement déficients en certaines enzymes du métabolisme de l'alcool (déficience en aldéhyde déshydrogénase entraînant une accumulation d'acétaldéhyde responsable des troubles vasculaires) plus fréquents chez les sujets d'origine asiatique.

Les télangiectasies nævoïdes unilatérales (TNU) qui sont des proliférations vasculaires se voient chez les sujets ayant une hépatopathie alcoolique chronique à l'origine d'une diminution du catabolisme des œstrogènes ou pendant la grossesse, en rapport avec un hyperœstrogénisme. Certaines TNU congénitales sont latentes et deviennent apparentes dans de tels contextes.

Elles sont le plus souvent distribuées à la partie supérieure du corps dans la région trigéménée, de C3, C4 et suivraient les lignes de Blaschko<sup>26</sup>.

**Ictère cutanéomuqueux** Il est le témoin d'une cholestase, avec accumulation de bilirubine dans les tissus, qui se lie avec affinité à l'élastine. L'ictère apparaît quand le taux de bilirubine sérique dépasse 2,5 mg/dl<sup>27</sup>. Cependant,



**Fig. 48.6** Circulation collatérale abdominale avec un aspect en « méduse » de l'ombilic au cours d'une cirrhose alcoolique compliquée d'hypertension portale





Coll. D. Bessis

**Fig. 48.7** Leuconychie subtotale (ongles de Terry) au cours d'une cirrhose hépatique

l'hyperbilirubinémie peut précéder de plusieurs jours la survenue de l'ictère et celui-ci peut persister après la normalisation de ce taux.

**Prurit** Il est souvent responsable d'excoriations. Il peut apparaître jusqu'à deux ans avant le début de la cirrhose hépatique. Il est fréquent (40 % des cas). Souvent généralisé, il peut toucher avec prédilection les paumes, les plantes, les faces d'extension des membres et la partie supérieure du tronc. Les acides biliaires ont été incriminés et ce, d'autant que les chélateurs d'acides biliaires comme la cholestyramine soulagent ce prurit dans 80 % des cas. La photothérapie UVA-UVB est parfois efficace.

**Urticaire** Elle peut survenir dans les minutes ou les heures qui suivent l'ingestion d'alcool. Dans les cas sévères, on peut voir une gêne respiratoire, une bradycardie, une hypotension, voire un choc anaphylactoïde<sup>28</sup>.

Ces patients ont une intolérance acquise ou génétique à l'alcool avec déficits des enzymes du métabolisme de l'alcool similaires à ceux que l'on peut observer au cours des flushs chez les sujets d'origine asiatique<sup>28</sup>.

Certains développent ce type de manifestation lors de l'ingestion d'alcool particulier comme le vin, suggérant le rôle potentiel des additifs comme les conservateurs, les arômes ou les colorants<sup>29</sup>.

Des urticaires cholinergiques liées à une hypersudation lors de l'ingestion d'alcool (10-20 minutes après) peuvent être observées.

**Altérations unguéales** La plupart sont non spécifiques, touchant le lit ou la tablette de l'ongle. Les leuconychies apparentes totales ou subtotales (les deux millimètres distaux sont souvent de couleur rosée normale), appelées ongles de Terry, sont liées à des anomalies de la vascularisation du lit unguéal et s'observent chez 80 % des patients avec cirrhose<sup>30</sup>. Elles peuvent toucher un ou plusieurs ongles (fig. 48.7). Des bandes transversales blanches peuvent les précéder.

Les lunules rouges peuvent se voir au cours des cirrhoses hépatiques, des insuffisances cardiaques congestives ou en cas d'intoxication au monoxyde de carbone. Leur étiologie est inconnue (augmentation du flux artériolaire ou dilatation veineuse?).

Les anomalies de la tablette unguéale comprennent les koïlonychies, et les ongles en « cuillère ».

Un hippocratisme digital est présent chez 10 à 15 % des patients avec cirrhose. Il serait dû à une augmentation du flux sanguin périphérique avec dilatation des anastomoses artérioveineuses des doigts ainsi qu'à une augmentation du tissu conjonctif du lit unguéal.

**Anomalies pigmentaires** L'hyperpigmentation plus fréquente au cours de la cirrhose biliaire primitive peut aussi se voir au cours des hépatopathies alcooliques. Elle serait due à une augmentation de mélanine dans des mélanosomes géants épidermiques de mécanisme mal élucidé.

Cette hyperpigmentation peut être diffuse ou parfois plus circonscrite (accentuation des lentigines, de la pigmentation aréolaire, périorbitaire et périorale). Une pigmentation linéaire peut s'observer dans les plis palmaires et digitaux. Une hypopigmentation similaire à celle de l'hypomélanose en gouttes est parfois présente.

**Cancers cutanés** Une consommation chronique d'alcool peut favoriser la survenue de cancers cutanés par le biais de différents facteurs : effet immunosuppresseur de l'alcool, carences nutritionnelles, effet promoteur de transformation maligne avec d'autres cofacteurs comme le tabac, altérations des mécanismes de détoxications.

Les cancers cutanéomuqueux les plus fréquents sont les carcinomes épidermoïdes buccaux (à consommation égale de tabac, risque accru en cas d'alcoolisme surajouté)<sup>31</sup>.

Les carcinomes baso-cellulaires ne seraient pas plus fréquents mais seraient plus agressifs avec une forme infiltrante à l'histologie cutanée<sup>32</sup>.

**Modifications de la muqueuse buccale** Elles sont variées, mais non spécifiques : langue noire villeuse, gingivite chronique, hypertrophie parotidienne, glossite atrophique (par carence en vitamine B).

#### Maladies avec expression cutanée induite par l'alcool

**Carences nutritionnelles** Elles sont dues à des erreurs de régime alimentaire, à la malnutrition secondaire à la malabsorption et aux troubles hépatiques.

On peut observer des carences protéiques, en zinc, en acides gras essentiels, en vitamines notamment B6 et PP responsables d'érythème pellagroïde.

**Troubles endocriniens** L'hyperœstrogénie se manifeste par une peau fine, douce, atrophique et dépilée, une gynécomastie, des angiomes stellaires, des modifications de la répartition des graisses. L'hypogonadisme se traduit chez les hommes par une atrophie testiculaire et une diminution de la pilosité faciale. Un syndrome pseudo-cushingoïde peut être observé.

**Porphyrie cutanée tardive** L'alcool est le facteur étiologique le plus important des porphyries cutanées tardives (90 % des cas).

**Infections cutanées** Elles seraient plus fréquentes du fait de l'immunosuppression cellulaire et humorale, des carences nutritionnelles et du risque accru de portes d'entrée traumatiques.

**Manifestations cutanées associées à des pancréatites** La panniculite pancréatique est associée à une pancréatite

d'origine alcoolique dans un peu moins de la moitié des cas<sup>33</sup>.

**Maladie de Dupuytren** Cette fibromatose de l'aponévrose palmaire survient chez les sujets alcooliques avec ou sans hépatopathie. D'autres fibromatoses peuvent également se voir : coussinets des phalanges, maladie de Ledderhose au niveau plantaire, maladie de la Peyronie au niveau des corps caverneux<sup>34</sup>.

**Lipomatose symétrique bénigne de Launois-Bensaude** Elle est acquise et survient avant tout chez les alcooliques chroniques. Il s'agit de volumineuses masses lipomateuses près des aires ganglionnaires (postérocervicales, trapéziennes, sus-claviculaires, axillaires, inguinales) ou dans les régions deltoïdiennes et pectoro-abdominales (lipomatose en « manches bouffantes » ou maladie de Madelung) (fig. 48.8). Le mécanisme est inconnu (prolifération de la graisse brune ?). L'abstinence peut prévenir la progression mais n'entraîne en général pas de régression des lipomes. Il est déconseillé de proposer l'exérèse chirurgicale du fait du risque élevé de récurrence<sup>35</sup>. La liposuction peut être une alternative thérapeutique.



Coll. D. Bessis

**Fig. 48.8** Volumineuses masses lipomateuses du tronc et du cou : lipomatose symétrique de Launois-Bensaude

### Aggravation de dermatoses préexistantes

Ces dermatoses peuvent, du fait de l'alcoolisme chronique, se présenter sous une forme clinique atypique, être plus sévères ou résistantes au traitement et ce, de manière précoce, même avant les anomalies hépatiques. Le mécanisme en est inconnu mais on suspecte la production d'acétaldéhyde par les bactéries de la flore cutanée normale ayant une activité alcool déshydrogénase comme le staphylocoque doré ou de type epidermidis, le *Propionibacterium acnes* ou le *Streptococcus pyogenes*<sup>36</sup>.

**Psoriasis** L'abus d'alcool est un facteur de risque de psoriasis quelque soit le sexe, indépendamment d'une dépendance à l'alcool ou de perturbations hépatiques<sup>37</sup>.

Le mécanisme d'action n'est pas bien connu : susceptibilité augmentée aux infections streptococciques ?

Il n'y aurait pas de relation entre la consommation excessive d'alcool et le déclenchement du psoriasis ; par contre, le pourcentage de surface cutanée atteinte serait corrélé à cette consommation.

De plus, on observe habituellement une résistance thérapeutique et des aspects cliniques particuliers à type de plaques inflammatoires et hyperkératosiques de topographie acrale identiques à celles observées chez les sujets VIH, suggérant le rôle de l'immunodépression<sup>38</sup>.

Le sevrage alcoolique entraîne souvent une rémission des poussées avec rechute lors de la reprise de l'intoxication.

**Rosacée** Elle est exacerbée par la consommation d'alcool mais elle peut survenir chez des sujets qui n'en consomment pas. Le mécanisme serait lié à une vasodilatation et à une augmentation de la température favorisées par la prise d'alcool. Beaucoup de personnes ayant une rosacée évitent l'alcool à cause des flushs qu'il provoque<sup>38</sup>.

**Eczéma nummulaire** À la différence des sujets ayant un psoriasis, les patients avec un eczéma nummulaire ont une plus grande dépendance à l'alcool et fréquemment des perturbations du bilan hépatique. Cette association est spécifique à la variété nummulaire de l'eczéma<sup>39</sup>.

**Dermite séborrhéique** Elle est deux fois plus fréquente chez les sujets alcooliques<sup>40</sup>. Le mécanisme est mal connu : rôle de l'hygiène déficiente, de l'immunosuppression ?



### Mercure

L'exposition au mercure, notamment au XIX<sup>e</sup> siècle, était répandue : poudres dentaires contenant du calomel, médicaments antihelminthiques, antiseptiques, désinfectants, fongicides. Les sources actuelles d'intoxication mercurielle sont le plus souvent de cause accidentelle.

Le mercure se présente sous différentes formes. Le mercure métal employé dans les appareils de mesure est liquide à température ordinaire et volatile à l'air ambiant. Les composés inorganiques sont utilisés dans de nombreuses industries, textiles, métallurgiques, photographiques en particulier. Les composés organiques sont présents dans les antiseptiques, les conservateurs, les pesticides et fongicides de l'industrie chimique et de l'agriculture. Les accidents cutanés peuvent être secondaires à un contact direct, à une

effraction cutanée accidentelle parfois professionnelle avec constitution d'un granulome autour de corps étrangers mercuriels, à la mise en place d'amalgames dentaires, à l'ingestion d'aliments contaminés comme le blé irakien qui fit dans les années 1970 plusieurs centaines de victimes, à une inhalation de vapeurs de mercure. Le mercure élémentaire est peu absorbé au niveau digestif, mais il pénètre facilement dans la circulation sanguine par contact cutané ou par inhalation où il se distribue ensuite dans le cerveau, le rein et le foie. Les manifestations sont exceptionnellement suraiguës avec choc anaphylactique, œdème de Quincke. Elles sont assez fréquemment aiguës à type d'urticaire (amalgames dentaires), d'eczéma de contact (topiques), d'érythème ou d'éruptions lichénoïdes. Elles peuvent être chroniques à type de pigmentation grisâtre périfolliculaire, de granulome à corps étrangers ou d'acrodynie. Quel que soit le tableau, il faut rechercher les signes généraux : digestifs, pulmonaires, neurologiques, rénaux.

### Acrodynie

L'acrodynie (ou maladie rose) a été décrite dans les années 1950<sup>41</sup> et observée surtout chez l'enfant<sup>42</sup>. Deux à quatre semaines après l'absorption du toxique et le développement des premiers troubles, essentiellement neurologiques (état confusionnel, faiblesse des membres inférieurs) apparaît un œdème rosé des paumes et des plantes avec parfois une desquamation. Paradoxalement, les extrémités sont froides. L'enfant hyperalgique a tendance à s'automutiler. Sur le plan pathogénique, il existe une vasodilatation des vaisseaux cutanés superficiels qui explique l'aspect des téguments alors que, simultanément, s'installe une vasoconstriction des troncs artériels profonds, rendant compte de la baisse de température acrale. On peut observer un érythème du nez et des joues, une chute de cheveux, des dents et des ongles, une hypersalivation. Parmi les symptômes non cutanés, on peut retrouver une tachycardie, une hypertension artérielle, une photophobie, une irritabilité, des insomnies. Ce tableau est parfois confondu avec un phéochromocytome d'autant qu'une augmentation des catécholamines est souvent présente. Celle-ci serait liée à la capacité du mercure à se lier et à inactiver la S-adénosylméthionine (SAM), enzyme nécessaire à la transformation de la norépinéphrine en épinéphrine. La catécholamine-O-méthyltransférase, enzyme cytosolique dépendante de la SAM et responsable du catabolisme des catécholamines serait aussi inactivée. Il est possible de doser l'excrétion urinaire du mercure laquelle doit être inférieure à 10 µg/l. Sur le plan thérapeutique, un traitement chélateur est recommandé lorsque les patients sont symptomatiques ou ont des taux élevés sanguins ou urinaires. Les principaux agents chélateurs des métaux lourds sont la pénicillamine, l'acide éthylène-diaminetétriacétique (EDTA) et le dimercaprol. Le DMSA, un analogue hydrosoluble du dimercaprol, aurait moins d'effets secondaires que ce dernier et serait d'administration plus aisée (voie orale au lieu de la voie intramusculaire).

### Érythème mercuriel

L'érythème mercuriel réalise un tableau clinique proche de celui de la pustulose exanthématique aiguë généralisée. C'est un érythème diffus et symétrique, scarlatiniforme, débutant fréquemment dans les aisselles et sur les faces latérales du cou. Il est plus marqué dans les plis de flexion, à la face interne des cuisses et au siège. Cette topographie a justifié la dénomination de « syndrome babouin » observé également après contact systémique avec le nickel et les ampicillines. L'érythème est volontiers œdémateux et parsemé de pustules amicrobiennes non folliculaires au bout de quelques heures (fig. 48.9). Le patient est souvent fébrile. L'examen histologique montre une pustule le plus souvent non spongiforme dans la partie supérieure de l'épiderme sans acanthose ni papillomatose, avec une vasculite dermique comportant parfois des éosinophiles. Cependant, des aspects spongiformes ont été rapportés. Outre un syndrome inflammatoire, il peut exister une insuffisance rénale fonctionnelle et une cytolyse hépatique. L'érythème maximal au quatrième jour s'efface en 10 à 20 jours avec une desquamation secondaire. Le diagnostic différentiel se fait avec les autres pustuloses amicrobiennes généralisées. La pathogénie de l'érythème mercuriel est imprécise. Une sensibilisation préalable au mercure favoriserait la survenue d'accidents cutanés généralisés. Pour certains, l'érythème mercuriel serait une dermite de contact d'origine systémique chez des patients sensibilisés ; l'ingestion, l'inhalation ou l'injection reproduirait de façon exacerbée la dermite de contact. Pour d'autres, il s'agirait davantage d'une réaction toxique, la sensibilisation préalable étant inconstante.



### Dioxine<sup>43</sup>

Le nom chimique de la dioxine est la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (ou TCDD). Il existe cependant de nombreux autres isomères moins toxiques que le TCDD. Il n'y a pas d'utilisation industrielle de la dioxine. Elle n'est synthétisée intentionnellement que dans quelques laboratoires de recherche. C'est un résidu de la production et de l'utilisation de phénols chlorés qui ont de nombreuses applications



Coll. Pr A. Claudy, Lyon

**Fig. 48.9** Érythème œdémateux et parsemé de pustules non folliculaires de la face interne d'une cuisse au cours d'un érythème mercuriel





Coll. D. Bessis

**Fig. 48.10** Kératoses arsenicales multiples de la face latérale du doigt

industrielles (fabrication d'herbicides, de fongicides, de conservateurs pour le bois, industrie navale...). Environ 150 000 tonnes de phénols chlorés sont produites chaque année dans le monde. La dioxine est le chef de file de produits chimiques ayant une structure chimique et une toxicité similaires. Ce sont les diphényles polychlorinés ou polybrominés, les dibenzofuranes, terphényles et naphthalènes polychlorinés. Les doses toxiques sont variables d'une substance à l'autre, la dioxine étant la plus toxique. Celle-ci est présente dans l'environnement à de très faibles concentrations (par exemple : rejet par les incinérateurs de déchets ménagers...).

L'absorption peut se faire par voie cutanée, par inhalation ou par ingestion. Les effets biologiques sont dose-dépendants. Les répercussions sur la santé humaine ont surtout été constatées lors d'accidents industriels, où de grandes quantités de dioxine étaient présentes sur une zone géographique limitée comme l'accident de Seveso en Italie et de Yusho au Japon. Lors de contamination accidentelle par les dioxines, l'acné chlorique est un indicateur clinique précoce très sensible d'intoxication. Dans la plupart des études, 85 à 100 % des personnes qui avaient des effets secondaires très sévères avaient aussi une chloracné. Elle débute à n'importe quel âge par des comédons ouverts des régions malaires et rétroauriculaires et de la région scrotale. Si l'exposition persiste, les lésions s'étendent aux épaules, au dos, à la poitrine. Le nez peut être paradoxalement épargné et les extrémités sont le plus souvent saines. Les régions axillaires et les fesses ne seraient touchées qu'en cas d'ingestion ou d'inhalation. Les lésions élémentaires sont des comédons, puis surviennent les microkystes, les kystes de plus grande taille, les lésions inflammatoires. Sur le plan histologique, on peut observer une métaplasie de l'épithélium sébacé en épithélium kératinisé, avec atrophie des glandes sébacées dont l'activité est cependant augmentée. À la différence de l'acné vulgaire, la chloracné peut toucher également les glandes de Meibomius avec œdème des paupières.

En l'absence de nouvelles expositions, l'acné chlorique régresse spontanément en 4 à 6 mois, mais elle peut prendre une évolution chronique. D'autres symptômes cutanés ont été retrouvés : hyperpigmentation, porphyrie cutanée tardive.

Les formes profuses peuvent être associées à des signes généraux, digestifs, pulmonaires et neurologiques (neuropathies périphériques) que l'accident de Seveso a bien permis d'analyser. Sur le plan biologique, on peut noter une cytolysé hépatique, une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie.

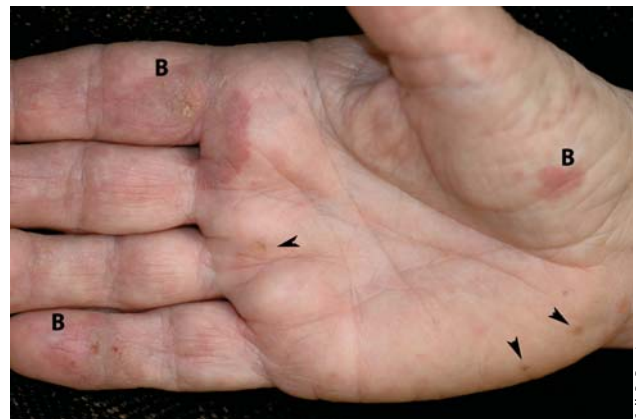


## Arsenic

L'intoxication à l'arsenic peut donner des dermatoses aiguës ou chroniques. Les manifestations cutanées liées à l'arsenicisme chronique se développent en général dix à trente ans après l'absorption d'arsenic, avec une fréquence proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'intoxication. Elles apparaissent souvent alors que l'arsenic n'est plus présent dans l'organisme. Parmi elles, très caractéristiques, les kératoses arsenicales, sont des papules cornées dures de petite taille, de coloration jaunâtre ou brune, souvent multiples, localisées préférentiellement aux paumes et aux plantes et sur les zones de traumatisme ou de friction (fig. 48.10). Elles peuvent confluer en nappes verruqueuses et évoluer vers une maladie de Bowen ou un carcinome invasif (fig. 48.11). L'histologie de ces lésions est voisine de celle des kératoses actiniques avec dans les kératoses arsenicales un grand nombre de cellules dyskératosiques vacuolisées à noyau monstrueux (cellules en « œil de hibou ») sans dégénérescence du collagène dermique.

Reconnaître les kératoses arsenicales a un double intérêt : être attentif au risque de dégénérescence en carcinome épidermoïde local et identifier un sujet chez lequel la fréquence des carcinomes pulmonaires, œsophagiens et urogénitaux est accrue. Cependant, elles sont devenues moins fréquentes avec l'amélioration de la sécurité en milieu professionnel et la raréfaction des médicaments arseniés.

On peut observer des stries unguéales transversales grises et symétriques (stries de Mees) des anomalies pigmentaires à type de leucomélanodermie arsenicale, une alopecie diffuse, une thromboangéite des membres inférieurs, de véritables maladies de Bowen, des carcinomes épidermoïdes et carcinomes basocellulaires <sup>44</sup> (fig. 48.12). Environ 50 % des carcinomes secondaires à l'arsenic sont des maladies de



Coll. D. Bessis

**Fig. 48.11** Papules cornées filiformes et confluentes palmaires (flèches) associées à des maladies de Bowen (B) au cours d'un arsenicisme chronique



Coll. Pr J.-J. Guilhaud, Montpellier

**Fig. 48.12** Maladies de Bowen et carcinomes basocellulaires multiples étendus du dos au cours d'un arsenicisme chronique

Bowen, qui surviennent tardivement, au moins 10 ans après l'intoxication.

Cette exposition chronique se fait essentiellement par voie cutanée, par ingestion ou par inhalation. L'arsenic est ensuite concentré dans certains types cellulaires tels les kératinocytes, les hépatocytes, les cellules des muqueuses vésicales et trachéobronchiques. L'arsenicisme chronique est une maladie systémique dont le principal marqueur est la neuropathie. Les autres anomalies sont des troubles digestifs, une asthénie, un amaigrissement, des atteintes hématologiques et cardiaques. L'arsenicisme chronique prédispose aussi aux cancers pulmonaires, gastro-intestinaux et génito-urinaires. Il est aussi un facteur de risque pour les angiosarcomes hépatiques, les carcinomes naso-pharyngiens et les leucémies.

La recherche d'arsenic en particulier dans les ongles et les cheveux n'a d'intérêt que dans les intoxications récentes.

Les sources de contact avec l'arsenic sont les eaux de boissons issues de certains puits situés à proximité de zones riches en arsenic minéral (comme par exemple au Chili, en Argentine, au Bangladesh, à Mexico et à Taiwan), l'emploi de certaines thérapeutiques historiques (liqueur de Fowler destinée au traitement du psoriasis, arsenic minéral pour traiter l'asthme aux États-Unis ou à Singapour dans les années 1950) ou non (traitement actuel de certaines hémopathies telles les leucémies à promyélocytes par l'arsenic trivalent), la manipulation de toxiques en particulier phytosanitaires (en principe abandonnés en France actuellement) et l'intoxication d'origine criminelle. Si l'arsenicisme thérapeutique conventionnel et professionnel devient rare, des intoxications liées à la prise de médecines parallèles ou à certaines toxicomanies (mélange d'arsenic et de cocaïne) sont signalées.

Une étude récente a montré que des concentrations faibles (1,25 mg/l d'arsénite de sodium) sont capables de favoriser le développement de carcinomes épidermoïdes après irradiation UV chez les souris. Ces résultats suggèrent que l'arsenic présent dans l'eau de boisson peut être un cocarcinogène cutané avec l'exposition solaire<sup>45</sup>.

Les mécanismes de la carcinogenèse liés à l'arsenic sont complexes, mal élucidés et probablement non univoques. Seul l'arsenic trivalent minéral est carcinogène, les composés organiques étant moins dangereux. Le pouvoir carcinogène est lié en partie au métabolisme de l'arsenic, qui est transformé dans les cellules de mammifères en espèces mono puis diméthylées par des méthyl-transférases utilisant la S-adenosyl-méthionine comme donneur de méthyl. Cette méthylation peut se faire aux dépens de l'ADN. Il peut s'agir également d'une interaction directe avec le génome par liaison aux bases du diméthylarsenic avec notamment des mutations de p53 différentes de celles observées avec les UV, mais aussi d'une action mutagène indirecte par génération de radicaux libres très réactifs, et de peroxydes lipidiques ou d'ADN ou encore par inhibition des mécanismes de réparation des lésions UV-induites de l'ADN (effet synergique). L'impact sur les protéines cellulaires est également important, notamment sur les molécules impliquées dans la transduction des messages et dans la mitose elle-même.



## Conclusion

Les intoxications chimiques sont extrêmement variées. Pour certaines, les manifestations cutanées sont prépondérantes ou du moins importantes et peuvent aider à faire un diagnostic parfois difficile. Il est donc important de savoir les reconnaître.



- 1 Ramelet AA. Tabac et peau. *Rev Eur Dermatol MST* 1991 ; 3:79-82.
- 2 Freiman A, Bird G, Metelitsa AI *et al.* Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg* 2004 ; 8:405-423.
- 3 Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D *et al.* Epi-

demiology of acne in the general population : the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001 ; 145: 100-104.

4 König A, Lehmann C, Rempel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999 ;

198:261-264.

5 Leung WC, Harvey I. Is skin ageing in the elderly caused by sun exposure or smoking ? *Br J Dermatol* 2002 ; 147:1187-1191.

6 Kadunce DP, Burr R, Gress R *et al.* Cigarette smoking : risk factor for premature facial wrin-

kling. *Ann Intern Med* 1991 ; **114**:840-844.

**7** Agache A, Lucas A, Toubin R, Agache P. Pres-sion d'oxygène transcutanée. *Ann Dermatol Vener-eol* 1990 ; **117**:228.

**8** Monfrecola G, Riccio G, Savarese C *et al.* The acute effect of smoking on microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmok-ers. *Dermatology* 1998 ; **197**:115-118.

**9** Lahmann C, Bergermann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet* 2001 ; **357**:935-936.

**10** Placzek M, Kerkmann U, Bell S *et al.* To-bacco smoke is phototoxic. *Br J Dermatol* 2004 ; **150**:991-993.

**11** Trueb RM. Association between smoking and hair loss. Another opportunity for health education against smoking ? *Dermatology* 2003 ; **206**:189-191.

**12** De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT *et al.* Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; **19**:231-238.

**13** Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male al-cohol consumption : evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999 ; **135**:1479-1484.

**14** Gimenez-Garcia R, Sanchez-Ramon S, Cuel-lar-Olmedo LA. Palmoplantar pustulosis : a clinicoepidemiological study. The relationship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol* 2003 ; **17**:276-279.

**15** Kramer U, Lemmen CH, Behrendt H *et al.* The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol* 2004 ; **150**:111-118.

**16** Rycroft RJG. Tobacco dermatitis. *Br J Der-matol* 1980 ; **103**:225-229.

**17** Karila L, Danel T, Coscas S *et al.* Pro-gressive cannabis-induced arteritis : a clinical thromboangiitis obliterans sub-group ? *Press Med* 2004 ; **33**:21-23.

**18** Schneider F, Abdoucheli-Baudot N, Tassart M *et al.* Cannabis and tobacco : cofactors favor-

ing juvenile obliterative arteriopathy. *J Mal Vasc* 2000 ; **25**:388-389.

**19** Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999 ; **58**:315-348.

**20** Sterne J, Ducastaing C. Arteritis caused by *Cannabis indica*. *Rev Atheroscler* 1960 ; **53**:143-147.

**21** Disdier P, Swiader L, Jouglard J *et al.* Cannabis-induced arteritis vs Leo Buerger dis-ease. Nosologic discussion a propos of two new cases. *Press Med* 1999 ; **28**:71-74.

**22** Schneider HJ, Jha S, Burnand KG. Progres-sive arteritis associated with cannabis use. *Euro-p J Vasc Endovasc Surg* 1999 ; **18**:366-367.

**23** Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifes-tations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; **43**:1-16.

**24** Malpas SC, Robinson BJ, Maling TJ. Mecha-nism of ethanol-induced vasodilatation. *Physiol* 1990 ; **68**:731-734.

**25** Sarkany I. The skin-liver connection. *Clin Exp Dermatol* 1988 ; **13**:152-159.

**26** Wilkin JK, Smith JG, Cullison DA *et al.* Uni-lateral dermatomal superficial telangiectasia. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; **8**:468-477.

**27** Katz SK, Gordon KB, Roenigk HH. The cu-taneous manifestations of gastrointestinal dis-ease. *Primary Care* 1996 ; **23**:455-476.

**28** Sticherling M, Brasch J, Bruning H, Christo-phers E. Urticarial and anaphylactoid reactions following ethanol intake. *Br J Dermatol* 1995 ; **132**:464-467.

**29** Ormerod AD, Holt PJ. Acute urticaria due to alcohol. *Br J Dermatol* 1983 ; **108**:723-724.

**30** Terry R. White nails in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1954 ; **1**:757-758.

**31** Chou SP, Grant BF, Dawson DA. Medical consequences of alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1996 ; **20**:1423-1428.

**32** Oram Y, Orengo I, Griego RD *et al.* Histo-logic patterns of basal cell carcinoma based upon patient immunostatus. *Dermatol Surg* 1995 ; **21**:611-614.

**33** Hugues PSH, Apisarnthanarax P, Mullins JF. Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic disease. *Arch Dermatol* 1975 ; **111**:506-510.

**34** Viljanto JA. Dupuytren's contracture : a re-view. *Semin Arthritis Rheum* 1973 ; **3**:155-176.

**35** Smith JD, Stadelmann WK, Wassermann RJ, Kearney RE. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *Ann Plast Surg* 1998 ; **41**:671-673.

**36** Hook-Nikanne J, Kariniemi AL, Renkonen OV *et al.* Could bacterial acetaldehyde produc-tion explain the deleterious effect of alcohol on skin diseases ? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995 ; **75**:330.

**37** Chaput JC, Poynard T, Naveau S *et al.* Pso-riasis, alcohol and liver disease. *Br Med J* 1985 ; **291**:25.

**38** Higgins EM, du Vivier AWP. Cutaneous dis-ease and alcohol misuse. *Br Med Bull* 1994 ; **50**:85-97.

**39** Higgins EM, Du Vivier AWP. Alcohol and the skin. *Alcohol Alcohol* 1992 ; **27**:595-602.

**40** Rosset M, Oki G. Skin diseases in alcoholics. *Q J Stud Alcohol* 1971 ; **32**:1017-1024.

**41** Warkany J, Hubbard DM. Adverse mercu-rial reactions in the form of acrodynia and re-lated conditions. *Am J Dis Child* 1951 ; **81**:335-373.

**42** Beck C, Krafchik B, Traubici J, Jacobson S. Mercury intoxication : it still exists. *Pediatr Dermatol* 2004 ; **21**:254-259.

**43** Dunagin WG. Cutaneous signs of systemic toxicity due to dioxins and related chemicals. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; **10**:688-700.

**44** Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous man-ifestations of chronic arsenicism : review of sev-enteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; **38**:179-185.

**45** Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ. Evi-dence that arsenite acts as a cocarcinogen in skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004 ; **198**:394-404.



# Figures

- 22.1 Lésion escarrotique du scalp après piqure de tique 22-2
- 22.2 Lésions purpuriques et pustuliennes plantaires au cours d'embolies systémiques septiques staphylococciques d'origine valvulaire cardiaque 22-2
- 22.3 Purpura fulminans méningococcique : macules nécrotiques « étoilées » et rapidement extensives des jambes 22-4
- 22.4 Purpura fulminans méningococcique compliqué de nécroses digitales distales 22-4
- 22.5 Purpura vasculaire de jambe : association de lésions purpuriques pétéchiales, vésiculeuses et nécrotiques 22-4
- 22.6 Exemples d'exanthèmes maculeux et papuleux diffus fébriles d'étiologie indéterminée 22-6
- 22.7 Épidermolyse staphylococcique aiguë : exanthème diffus et exfoliation (signe de Nikolsky) localisée aux plis du cou et à la partie haute du dos 22-7
  
- 23.1 Impétigo commun : large croûte mellicérique cernée d'un halo inflammatoire 23-4
- 23.2 Lésions multiples d'impétigo croûteux de l'avant-bras 23-4
- 23.3 Ecthyma du membre inférieur : forme profonde d'impétigo 23-4
- 23.4 Folliculite staphylococcique après application répétée de dermocorticoïdes sur une cicatrice 23-5
- 23.5 Furoncle 23-5
- 23.6 Furonculose des fesses 23-6
- 23.7 Staphylococcie du visage après manipulation d'une lésion infectieuse (folliculite ou furoncle) de la joue 23-6
- 23.8 Dermite périanale infectieuse à streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A 23-7
- 23.9 Dactylite bulleuse streptococcique 23-7
- 23.10 Épidermolyse staphylococcique aiguë : érythème diffus, renforcé aux plis et au niveau périoral 23-9
- 23.11 Épidermolyse staphylococcique aiguë 23-9
- 23.12 Histologie cutanée : clivage épidermique (CE) superficiel dans la couche granuleuse au cours d'un *staphylococcal scalded skin syndrome* 23-9
- 23.13 Exanthème diffus micropapuleux sans intervalle de peau saine au cours d'un syndrome de choc toxique 23-10
- 23.14 Desquamation palmoplantaire retardée, en grands lambeaux, au cours d'un syndrome de choc toxique 23-10
- 23.15 Exanthème micropapuleux prédominant à la partie supérieure du tronc, aux aisselles, associé à une glossite et à une chéilite au cours d'une scarlatine streptococcique 23-11
- 23.16 Desquamation en larges lambeaux des paumes au cours de la phase tardive d'une scarlatine streptococcique 23-11
- 23.17 Érysipèle de jambe 23-12
- 23.18 Érysipèle du visage 23-12
- 23.19 Conduite à tenir face à une « jambe rouge aiguë » 23-13
- 23.20 Fasciite nécrosante du membre supérieur 23-14
  
- 24.1 Lésion de lymphadénite nodulaire abcédée ganglionnaire au cours d'une maladie des griffes du chat 24-3
- 24.2 Prolifération nodulaire de cellules endothéliales du derme avec capillaires à endothélium turgescent épithélioïde et infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles 24-4
  
- 25.1 *Borrelia burgdorferi* sensu lato,  $\times 400$ , coloration au DAPI (4', 6-diamino-2-phenylindole) 25-1
- 25.2 *Ixodes ricinus* 25-2
- 25.3 Érythème migrant typique : macule rouge annulaire à extension centrifuge. Notez bien l'éclaircissement central, qui n'est pas constant, et la tache rouge centrale, séquelle de la piqure de tique 25-2

- 25.4 Lymphocytome borrélien. Il existe une plaque infiltrée de l'aréole mammaire. L'ecchymose est séquellaire d'une ponction que cette malade avait eue en milieu sénologique devant la suspicion d'un carcinome mammaire 25-3
- 25.5 Lymphocytome cutané borrélien du lobule de l'oreille 25-3
- 25.6 Acrodermatite chronique atrophiante. Plaque infiltrée du dos de la main et de l'avant-bras correspondant à la phase initiale, oedémateuse et inflammatoire de l'acrodermatite chronique atrophiante 25-3
- 25.7 Large macule atrophique du dos de la cheville au cours d'une acrodermatite chronique atrophiante 25-4
- 26.1 *Rickettsia africae* sur cellules HEL (lignée fibroblastique) colorée par la méthode de Gimenez 26-2
- 26.2 Exemple de tique vectrice de *Rickettsia* : *Rhipicephalus sanguineus* femelle adulte 26-2
- 26.3 Escarre au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne 26-4
- 26.4 Exanthème maculo-papuleux rosé et diffus du tronc au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne 26-4
- 26.5 Atteinte maculeuse caractéristique de la paume au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne 26-4
- 26.6 Poux rouges infectés par *Rickettsia prowazekii* 26-7
- 26.7 Détection de *Rickettsia africae* par immunofluorescence indirecte 26-9
- 27.1 Tuberculose verruqueuse du dos de la main 27-3
- 27.2 Scrofuloderme : nodule cutané tuberculeux profond, ulcéré de la face antérieure du cou 27-3
- 27.3 Gomme tuberculeuse 27-3
- 27.4 Lupus tuberculeux du visage 27-4
- 27.5 Granulome tuberculoïde avec nécrose caséuse (NC) 27-4
- 27.6 Lichen scrofulosum : nappe de petites papules brunâtres du tronc 27-4
- 27.7 Hypodermite nodulaire ulcérée d'une jambe : vasculite nodulaire ou érythème induré de Bazin 27-5
- 27.8 Tuberculide papulonécrotique : papule pourpre recouverte d'une croûte, localisée sur un membre 27-5
- 27.9 Bécégite : ulcération cutanée chronique après vaccination initiale par le BCG 27-6
- 27.10 Lupus tuberculeux sur le site de vaccination par BCG 27-7
- 28.1 Répartition mondiale des nouveaux cas de lèpre en 2002 28-2
- 28.2 Classification de Ridley et Jopling 28-4
- 28.3 Macules hypochromes des membres inférieurs au cours d'une forme indéterminée de lèpre 28-4
- 28.4 Macules et papules érythémateuses, cuivrées au cours d'une forme tuberculoïde de lèpre 28-6
- 28.5 Multiples lésions papulonodulaires (lépromes) de la jambe et de la main au cours d'une forme lépromateuse de lèpre 28-6
- 28.6 Visage « léonin » au cours d'une forme lépromateuse de lèpre 28-7
- 28.7 Déformation en griffe cubitale secondaire à une névrite lépreuse 28-8
- 28.8 Atteinte ostéoarticulaire sévère des pieds secondaire à une névrite lépreuse 28-8
- 28.9 Plaque érythémateuse, brun cuivré, d'aspect érysipéloïde au cours d'une réaction reverse de lèpre 28-9
- 28.10 Érythème noueux lépreux au cours d'une réaction de type 2 28-10
- 28.11 Histologie d'une forme tuberculoïde de lèpre : granulome tuberculoïde grignotant la membrane basale 28-11
- 28.12 Histologie d'une forme lépromateuse de lèpre : granulome histiocytaire respectant une bande claire sous-épidermique 28-12
- 29.1 Histologie : granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse multiples du derme 29-3
- 29.2 Nodule rouge violacé du doigt au cours d'une infection cutanée à *M. marinum* 29-3
- 29.3 Large macule verruqueuse du dos de la main au cours d'une infection cutanée à *M. marinum* 29-4
- 29.4 Forme sporotrichoïde d'une infection cutanée à *M. marinum* 29-4
- 29.5 Panniculite infectieuse à mycobactérie atypique (non typée) au cours d'une immunodépression 29-4
- 30.1 Exanthème maculopapuleux des membres inférieurs au cours d'une brucellose (Marco-Bonnet J *et al.* Maculopapular eruption with fluctuating fever. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130:215-216) 30-2
- 30.2 Érysipéloïde 30-2
- 30.3 Large macule purpurique centrée par une ulcération nécrotique au cours d'une pasteurellose après griffure de chat 30-4
- 30.4 Nodule hypodermique (A) et abcès cutané profond (B) secondaire à une dissémination hématogène à partir d'une pneumopathie aiguë à *Nocardia* 30-5
- 30.5 Intertrigo érosif des espaces interorteils au cours d'une infection multibactérienne à bacilles à Gram négatif, dont *Pseudomonas aeruginosa* 30-6
- 30.6 Ecthyma gangrenosum : ulcération nécrotique à bordure inflammatoire du creux inguinal chez un malade immunodéprimé 30-6

- 30.7 Placard rouge bistre du creux axillaire au cours d'un érythrasma 30-7
- 30.8 Trichobactériose axillaire : engainement des poils par des manchons blanchâtres 30-7
- 30.9 Dépressions punctiformes coalescentes conférant un aspect macéré et blanchâtre en « nid d'abeille » de la plante d'un pied au cours d'une kératolyse ponctuée 30-8
- 30.10 Syndrome de Stevens-Johnson de l'enfant compliquant une pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae* 30-8
- 31.1 Vésicules groupées, parfois ombiliquées, caractéristiques d'une varicelle 31-3
- 31.2 Varicelle de l'adulte : atteinte diffuse de la face antérieure du tronc 31-3
- 31.3 Varicelle de l'adulte : atteinte initiale du visage 31-3
- 31.4 Atteinte de la muqueuse orale au cours d'une varicelle 31-4
- 31.5 Impétiginisation de lésions cutanées de varicelle 31-5
- 31.6 Varicelle nécrotique de l'adulte 31-5
- 31.7 Vésicules hémorragiques et inflammatoires au cours d'une varicelle de l'enfant 31-5
- 31.8 Zona latéro-thoracique 31-6
- 31.9 Zona du flanc de l'adulte : topographie radiculaire unilatérale caractéristique 31-7
- 31.10 Zona ophtalmique 31-7
- 31.11 Zona nécrotique chez un patient greffé rénal 31-8
- 31.12 Zona généralisé chez une patiente immunodéprimée traitée par corticothérapie générale au long cours 31-8
- 31.13 Particule virale complète d'*herpes simplex virus* 31-10
- 31.14 Cycle évolutif de l'infection herpétique 31-11
- 31.15 Pustules confluentes du palais au cours d'une primo-infection herpétique orale à HSV-1 31-13
- 31.16 Herpès naso-palpébral avec atteinte conjonctivale 31-14
- 31.17 Récurrence herpétique labiale 31-14
- 31.18 Herpès digital 31-14
- 31.19 Surinfection cutanée herpétique au cours d'une dermatite atopique 31-15
- 31.20 Primo-infection herpétique vulvaire 31-16
- 31.21 Primo-infection herpétique génitale du fourreau 31-16
- 31.22 Herpès génital récurrent : lésions vésiculeuses à base inflammatoire éparées du gland et du sillon balanopréputial 31-17
- 31.23 Herpès chronique, creusant et nécrotique, chez un patient immunodéprimé après greffe d'organe 31-18
- 31.24 Papules en « cocarde » du dos de la main au cours d'un érythème polymorphe récidivant post-herpétique 31-18
- 31.25 Ulcérations labiales au cours d'un érythème polymorphe 31-18
- 31.26 Exanthème maculopapuleux de la face antérieure du thorax survenant au deuxième jour après la prise d'ampicilline au cours d'une primo-infection EBV 31-22
- 31.27 Ulcérations aiguës vulvaires de Lipschütz 31-22
- 31.28 Lésions leucokératosiques du bord latéral de la langue au cours d'une leucoplasie orale chevelue 31-23
- 31.29 Exanthème maculopapuleux du tronc au cours d'une primo-infection tardive à cytomégalo-virus 31-25
- 31.30 Ulcérations superficielles polycycliques périanales compliquant une colite à cytomégalo-virus chez un patient immunodéprimé 31-26
- 31.31 Ulcération muqueuse gingivale au cours d'une infection par cytomégalo-virus chez un patient immunodéprimé infecté par le VIH (SIDA) 31-27
- 31.32 Diagnostic de laboratoire et détection du CMV<sup>82</sup> 31-28
- 32.1 Aspect d'un *orthopoxvirus* 32-2
- 32.2 Forme majeure de variole sur peau noire 32-3
- 32.3 Forme majeure de variole sur peau blanche 32-3
- 32.4 Lésions d'inoculation du virus de la vaccine 32-4
- 32.5 Dermatite pustuleuse des mamelles des bovins 32-5
- 32.6 Orf : nodule papillomateux 32-5
- 32.7 Molluscum contagiosum profus chez l'enfant 32-6
- 32.8 Molluscum contagiosum du pubis et de la région génitale 32-7
- 32.9 Molluscum contagiosum : histologie 32-7
- 32.10 Éruption maculo-papuleuse au cours de la dengue 32-9
- 32.11 Macules purpuriques pétéchiales associées à un exanthème du bras au cours de la dengue 32-9
- 33.1 Éruption purpurique du tronc au cours d'une hépatite virale A 33-1
- 33.2 Macules et papules purpuriques des membres inférieurs au cours d'une vasculite cutanée liée à une cryoglobulinémie mixte associée à une hépatite virale C 33-3



- 33.3 Érosions post-traumatiques du dos des mains au cours d'une porphyrie cutanée tardive associée à une hépatite virale C 33-3
- 33.4 Lichen buccal érosif au cours d'une hépatite virale C : leucokératose en réseau et érosions d'une face interne de joue 33-4
- 34.1 Érythèmes périunguéaux et télangiectasiques (syndrome des doigts rouges) au cours de la co-infection VIH-VHC 34-2
- 34.2 Exanthème maculeux du tronc au cours d'une primo-infection VIH 34-3
- 34.3 Ulcérations oropharyngées au cours d'une primo-infection VIH 34-3
- 34.4 Leucémies cutanées diffuses au cours d'une leucémie myélomonocytaire aiguë chez un patient VIH 34-4
- 34.5 Lésions papuleuses érythémateuses du coude : granulomes annulaires au cours de l'infection VIH 34-5
- 34.6 Histologie d'un granulome annulaire au cours d'une infection VIH (coloration HSE  $\times 100$ ) 34-6
- 34.7 Lésions papuleuses excoriées diffuses du tronc et des membres au cours de l'éruption papuleuse et prurigineuse du VIH 34-6
- 34.8 Érosions cutanées au cours d'une porphyrie cutanée tardive chez un patient co-infecté VIH-VHC 34-7
- 34.9 Dermatitis séborrhéique étendue au cours de l'infection VIH 34-8
- 34.10 Histologie cutanée d'une angiomatose bacillaire 34-8
- 34.11 Plaques kératosiques du tronc au cours d'une gale disséminée chez un patient VIH 34-9
- 34.12 Candidose pseudomembraneuse orale au cours du SIDA 34-9
- 34.13 Cryptococcose cutanée au cours d'une infection VIH 34-10
- 34.14 Stries papuleuses blanchâtres du bord de la langue au cours d'une leucoplasie orale chevelue 34-10
- 34.15 Molluscum contagiosum profus du visage au cours de SIDA 34-11
- 34.16 Infection herpétique disséminée au cours du SIDA 34-11
- 34.17 Nodule angiomateux au cours d'une maladie de Kaposi du SIDA 34-12
- 34.18 Nodules ecchymotiques du membre supérieur au cours d'une maladie de Kaposi du SIDA 34-12
- 34.19 Nodules disséminés du tronc au cours d'une maladie de Kaposi du SIDA 34-13
- 34.20 Localisation génitale d'une maladie de Kaposi du SIDA 34-13
- 34.21 Atteinte cutanée au cours d'une leishmaniose viscérale 34-14
- 34.22 Exanthème maculopapuleux diffus du tronc au cours d'une toxidermie liée à la névirapine 34-15
- 34.23 Lipoatrophie des membres responsable d'une pseudo-hypertrophie musculaire au cours de traitements antivi-  
raux de l'infection VIH 34-16
- 34.24 Lipoatrophie faciale au cours de traitements antiviraux de l'infection VIH 34-16
- 35.1 Taches de Köplik au cours d'une rougeole : macules rouges centrées par un point blanc, légèrement saillantes, et  
situées à la face interne de la joue 35-2
- 35.2 Érythème maculeux, confluent avec intervalles de peau saine du visage associé à un catarrhe nasal au cours d'une  
rougeole 35-2
- 35.3 Érythème confluent et diffus, purpurique au cours d'une rougeole 35-3
- 35.4 Exanthème maculopapuleux au cours d'une rubéole 35-3
- 35.5 Exanthème maculopapuleux prédominant à la partie sur le tronc au cours de l'exanthème subit 35-3
- 35.6 Érythème bilatéral et symétrique des joues (aspect souffleté) épargnant la zone péri-orale au cours de la première  
phase de l'exanthème du mégalérythème épidémique 35-4
- 35.7 Érythème maculeux du bras et du tronc, d'aspect figuré, au cours de la phase tardive de l'exanthème du mégalé-  
rythème épidémique 35-4
- 35.8 Érythème papuleux, purpurique et oedémateux des mains, des pieds (aspect en « gants et chaussettes »), de l'ab-  
domen et des cuisses (aspects en « caleçon ») 35-5
- 35.9 Érosion linguale au cours du syndrome papulopurpurique en « gants et chaussettes » 35-5
- 35.10 Macule érythémateuse arrondie cernée d'une collerette desquamative : médaillon initial du pityriasis rosé de  
Gibert 35-6
- 35.11 Exanthème maculeux suivant les lignes de tension cutanée (en « sapin de Noël ») du dos au cours du pityriasis  
rosé de Gibert 35-6
- 35.12 Placards érythémateux eczématiforme des parois thoraciques au cours de l'exanthème unilatéral latérothoracique  
35-6
- 35.13 Érythème confluent et eczématiforme unilatéral d'une hémiface et de la face latérale du cou au cours de l'exan-  
thème unilatéral latérothoracique 35-7
- 35.14 Papules et vésicules multiples, confluentes de la face d'extension du membre inférieur, au cours du syndrome de  
Gianotti-Crosti 35-7

- 35.15 Exanthème maculopapuleux des joues et du menton, respectant la zone péri-orale, au cours du syndrome de Gianotti-Crosti 35-7
- 35.16 Macules érythémateuses et purpuriques, parfois confluentes de façon linéaire (phénomène de Koebner) : forme clinique atypique de syndrome de Gianotti-Crosti 35-8
- 35.17 Multiples macules et papules érythémateuses d'aspect angiomateux du front au cours d'une pseudoangiomatose éruptive de l'adulte 35-8
- 35.18 Maculopapules érythémateuses cernées d'un halo blanchâtre au cours d'une pseudoangiomatose éruptive de l'adulte 35-8
- 35.19 Érosion pseudomembraneuse grisâtre du bord latéral et de la pointe de la langue au cours du syndrome pieds-mains-bouche 35-9
- 35.20 Vésicules à toit grisâtre cernées d'un liséré érythémateux, à grand axe parallèle aux dermatoglyphes de topographie palmo-plantaire au cours du syndrome pieds-mains-bouche 35-10
- 35.21 Hypertrophie des papilles filiformes, d'aspect pseudopustuleux, de la pointe de la langue au cours d'une papillite linguale éruptive 35-10
  
- 36.1 Répartition géographique des principaux foyers d'endémie virale HTLV-1, ainsi que des différents sous-types moléculaires de l'HTLV-1 (A-F) 36-2
- 36.2 Photographie en microscopie électronique de particules virales d'HTLV-1 36-3
- 36.3 Organisation génétique du provirus HTLV-1 et des protéines structurales, enzymatiques et de régulation 36-4
- 36.4 Frottis de sang périphérique d'un patient ayant un ATL de type leucémique 36-5
- 36.5 Aspect clinique d'une localisation cutanée d'ATL dans sa variété lymphomateuse 36-5
- 36.6 Différents aspects cliniques de l'atteinte cutanée au cours de cas de leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) associé à l'HTLV-1 dans sa variété leucémique aiguë 36-6
- 36.7 Biopsie cutanée au cours d'un ATL dans sa variété leucémique aiguë 36-7
- 36.8 Atteinte cutanée au cours d'un ATL dans sa variété leucémique chronique chez un homme de 63 ans 36-7
- 36.9 Analyse en « Southern-Blot » montrant l'intégration clonale de provirus HTLV-1 dans les cellules leucémiques de 3 patients ayant un ATL 36-8
- 36.10 Même malade que sur la fig. 48.7 B 36-8
- 36.11 Aspects cliniques observés dans des cas africains d'infective dermatitis associée au HTLV-1 36-9
- 36.12 Aspects cliniques observés dans des cas africains d'infective dermatitis associée au HTLV-1 36-10
- 36.13 Gale croûteuse chez un sujet de 14 ans infecté par le HTLV-1, par ailleurs asymptomatique 36-11
  
- 37.1 Exemples d'une moisissure à filaments septés : *Aspergillus fumigatus* 37-4
- 37.2 Lésions cutanées, papuleuses, nodulaires, nécrotiques (association de différents stades) d'une cuisse chez un patient immunodéprimé post-allogreffe de moelle au cours d'une fusariose 37-5
- 37.3 Folliculite à *Malassezia* disséminée du tronc chez un patient traité par corticothérapie générale au long cours 37-6
- 37.4 Infection cutanée profonde de type phaeohyphomycose liée à *Pyrenochaeta romeroi* chez un patient atteint de lèpre 37-6
- 37.5 Lésions kératosiques, nodulaires et en plaques au cours d'une alternariose cutanée 37-6
- 37.6 Pénicilliose : lésions papulonécrotiques disséminées du tronc chez un patient atteint du SIDA 37-7
- 37.7 Nodule ulcéré et nécrotique d'une joue au cours d'une histoplasmosse à *Histoplasma capsulatum* (var. *capsulatum*) contractée en Amérique latine 37-7
- 37.8 *Histoplasma capsulatum* : infection intracytoplasmique au sein de macrophages 37-8
- 37.9 Lésions papulonodulaires, verruco-croûteuse du visage au cours d'une blastomycose 37-8
- 37.10 Lésions cutanées nodulaires du visage et du palais au cours d'une paracoccidioidomycose 37-8
- 37.11 Multiples nodules verruco-croûteux à disposition linéaire, suivant un trajet lymphatique, au cours d'une sporotrichose 37-9
  
- 38.1 Chancre syphilitique : ulcération génitale superficielle à fond propre 38-2
- 38.2 Chancres syphilitiques multiples anaux ulcérations superficielles bien limitées à fond propre 38-2
- 38.3 Éruption érythémateuse, papuleuse diffuse du tronc au cours d'une syphilis secondaire 38-2
- 38.4 Collettes desquamatives périphériques de Bielt caractéristiques des syphilides papuleuses 38-3
- 38.5 Papules cuivrées érodées et pseudo-acnéiformes du visage au cours d'une syphilis secondaire 38-3
- 38.6 Papules cuivrées du tronc au cours d'une syphilis secondaire 38-4
- 38.7 Lésions papuleuses brunâtres palmoplantaires caractéristiques d'une syphilis secondaire 38-4
- 38.8 Plaques fauchées décapillées du dos de la langue au cours d'une syphilis secondaire 38-5
- 38.9 Gomme syphilitique : nodule dermohypodermique ulcéré 38-5

- 38.10 Éruption généralisée papuleuse, érythémateuse avec collerettes périphériques au cours d'une syphilis congénitale 38-6
- 38.11 Orientation diagnostique en cas d'urétrite aiguë avec écoulement 38-9
- 38.12 Orientation diagnostique en cas d'urétrite aiguë sans écoulement 38-10
- 38.13 Condylomes du gland et du sillon balano-préputial 38-12
- 39.1 Amastigotes de *Leishmania* sur frottis colorés au May Grünwald-Giemsa 39-2
- 39.2 Phlébotome (A et B) 39-3
- 39.3 Cycle évolutif des *Leishmania*, d'après le dessin original du docteur M. Jarry 39-4
- 39.4 Histologie d'une leishmaniose cutanée : macrophages parasités par des corps de Leishman 39-5
- 39.5 Lésion ulcéro-croûteuse d'une joue au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. infantum* 39-6
- 39.6 Lésion croûteuse et inflammatoire d'une joue au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. infantum* 39-6
- 39.7 Lésions sèches et confluentes, pseudo-tuberculoïdes au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. infantum* 39-7
- 39.8 Lésions végétantes, verruqueuses des membres au cours d'une leishmaniose cutanée à *L. major* 39-7
- 39.9 Cicatrice atrophique blanchâtre secondaire à une leishmaniose cutanée d'un membre 39-7
- 39.10 Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : effondrement de la cloison nasale (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses) 39-8
- 39.11 Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : « nez de tapir » (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses) 39-9
- 39.12 Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : atteinte pharyngienne (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses) 39-9
- 39.13 Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : atteinte des muqueuses buccales (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses) 39-10
- 39.14 Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine : graves mutilations faciales (*Les leishmanioses*, 1999, éd. Ellipses, tous droits réservés, avec l'autorisation des éditions Ellipses) 39-10
- 39.15 Placard érysipéloïde d'une fesse après injection de pentamidine 39-13
- 40.1 Prurigo au retour d'Amazonie 40-1
- 40.2 Surinfection de piqûres d'arthropodes par *Streptococcus pyogenes* 40-2
- 40.3 Nodules scabieux des organes génitaux 40-2
- 40.4 Sillons sarcoptiques 40-3
- 40.5 Acropustulose scabieuse 40-3
- 40.6 Onchocercose 40-4
- 40.7 Histologie d'un onchocercome (HES × 50) 40-4
- 40.8 Bilharziome vulvaire 40-5
- 40.9 Bilharziose : prurigo en éclaboussures 40-5
- 40.10 Larva migrans au retour de Guadeloupe 40-6
- 40.11 Larva currens d'une anguillulose au retour de Thaïlande 40-6
- 40.12 Loase oculaire au retour de Guinée 40-6
- 40.13 Myiase furonculoïde au retour du Sénégal 40-7
- 40.14 Myiase guyanaise : application de gel anesthésique et incision 40-7
- 40.15 Tungose au retour de Madagascar 40-7
- 40.16 Exanthème congestif du visage au cours d'une infection virale à chikungunya 40-8
- 40.17 Tache noire de Pieri après morsure de tique africaine 40-8
- 40.18 Miliaire sudorale 40-8
- 40.19 Leishmaniose guyanaise simulant une pyodermite 40-9
- 40.20 Mycétome chez un Sénégalais 40-9
- 40.21 Ulcère de Buruli : notez le décollement des berges 40-9
- 40.22 Infection à *Mycobacterium ulcerans* au stade papulo-nodulaire 40-9
- 40.23 Hypochromie, hypo-esthésie et hyposudation doivent faire évoquer la lèpre 40-10
- 40.24 Madarose lépreuse chez une Comorienne 40-10
- 40.25 Scytalidiose chez un Martiniquais 40-10
- 41.1 Morsure de chien : la localisation à la main impose un parage chirurgical 41-3
- 41.2 Pasteurellose après morsure de chat 41-3
- 41.3 Vipère ayant mordu un randonneur dans les Pyrénées sans avoir eu le temps d'injecter son venin 41-4
- 41.4 Œdème et phlyctène hémorragique dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée après morsure d'*Echis carinatus* à Djibouti 41-4



- 41.5 Scorpion africain ; le dernier anneau du post-abdomen contient une glande à venin qui s'abouche dans un aiguillon recourbé 41-5
- 41.6 Lésion purpurique puis nécrotique hyperalgique après piqûre d'araignée 41-6
- 41.7 Escarre d'inoculation avec réaction lymphangitique après morsure de tique en Afrique du Sud, transmettrice de *Rickettsia africae* 41-7
- 41.8 Réaction vésiculo-bulleuse et nécrotique après contact avec des lépidoptères (papillonite) durant un séjour aux Antilles 41-8
- 41.9 Chenilles processionnaires du pin entraînant une éruption urticarienne après contact avec leurs poils urticants 41-8
- 41.10 Réaction non spécifique bullo-nécrotique suivie d'inflammation érysipélateuse après piqûre d'arthropode 41-10
- 41.11 L'exérèse chirurgicale de la zone de nécrose après piqûre de poisson de pierre est impérative 41-10
- 41.12 Brûlures linéaires après contact avec une physalie en pleine mer 41-11
- 41.13 Évolution pigmentaire d'une brûlure de méduse en mer tropicale 41-11
- 41.14 Éruption eczématiforme après contact avec une anémone 41-11
- 41.15 Éruption du baigneur en mer des Caraïbes 41-12
  
- 42.1 Pseudo-acrodermatite entéropathique secondaire à un régime appauvri en isoleucine institué au cours d'une leucinose 42-2
- 42.2 Cheveux blonds et pâles au cours d'une phénylcétonurie 42-4
- 42.3 Kératodermie plantaire arciforme au cours d'une tyrosinémie de Richner-Hanhart 42-4
- 42.4 Pigmentation bleutée de la sclère au cours d'une alcaptonurie 42-5
- 42.5 Pigmentation du cartilage auriculaire (conque et anthélix) au cours d'une alcaptonurie 42-6
- 42.6 Ulcérations multiples du dos du pied au cours d'un déficit en prolidase 42-7
- 42.7 Panniculite neutrophilique au cours d'un déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine 42-9
- 42.8 Alopécie et déformation osseuse des membres au cours d'un rachitisme lié au syndrome de résistance héréditaire généralisée à la 1-25 dihydroxy-vitamine D 42-11
- 42.9 Pigmentation gris brun du visage, du cou (prédominance sur les zones photo-exposées) au cours d'une hémochromatose 42-12
- 42.10 Atrophie cutanée et perte d'élasticité au cours d'une hémochromatose 42-12
- 42.11 Pilitorti au microscope en lumière polarisée 42-12
- 42.12 Dysmorphie faciale au cours d'une maladie de Menkès 42-13
- 42.13 Élastome perforant serpiginieux et cutis laxa du cou secondaire à un traitement par D-pénicillamine au cours de la maladie de Wilson 42-13
- 42.14 Dermatose érythémateuse et érosive du visage à prédominance périorbitale et du cou au cours d'une acrodermatite entéropathique 42-14
- 42.15 Dermatose érythémateuse et érosive du siège au cours d'une acrodermatite entéropathique 42-14
- 42.16 Érythème et érosions périunguéales au cours d'une acrodermatite entéropathique 42-14
- 42.17 Alopécie diffuse au cours d'une acrodermatite entéropathique 42-15
- 42.18 Angio-œdème du dos d'une main au cours de l'angio-œdème héréditaire de type 1 42-15
- 42.19 Ichtyose diffuse de la face antérieure du tronc prédominant sur les flancs au cours d'un syndrome de Sjögren-Larsson 42-17
- 42.20 Ulcération de jambe au cours d'une thalassémie 42-17
- 42.21 Cheveux gris argentés, cendrés au cours de la maladie de Chediak-Higashi 42-18
- 42.22 Ichtyose diffuse et linéaire « blaschkoïde » du tronc au cours du syndrome de Conradi-Hunermann-Happle 42-20
- 42.23 Hamartome épidermique inflammatoire périnéal à prédominance unilatérale au cours du syndrome CHILD 42-21
- 42.24 Ichtyose diffuse du tronc au cours du syndrome de Dorfman-Chanarin 42-21
- 42.25 Ichtyose à larges squames grisâtres des faces antérieures de jambe au cours d'un déficit en stéroïde sulfatase 42-21
- 42.26 Tache mongolique étendue au cours d'une mucopolysaccharidose de type I 42-23
- 42.27 Papules coalescentes groupées en réseau réticulé au cours d'une mucopolysaccharidose de type II 42-23
- 42.28 Angiokératomes profus du membre inférieur, de la main et des lèvres au cours de la maladie de Fabry 42-24
- 42.29 Phénotype de bébé collodion : revêtement cutané constitué d'une peau vernissée, tendue et luisante 42-26
- 42.30 Vieillesse prématurée du visage (patient âgé de 38 ans) au cours d'une cystinose 42-28
- 42.31 Infiltration œdémateuse et jaunâtre de la langue au cours de la protéinose lipidique 42-28
- 42.32 Papules confluentes et pavimenteuses des paupières au cours de la protéinose lipidique 42-29
- 42.33 Dépôts hyalins amorphes dermiques au cours de la protéinose lipidique 42-29
- 42.34 Papules cireuses et confluentes du pli axillaire au cours de la protéinose lipidique 42-29

- 43.1 Biosynthèse de l'hème et des différentes porphyrines 43-3
- 43.2 Structure pyrrolique des porphyrines 43-3
- 43.3 Érythème préthoracique témoignant d'une photosensibilité au cours d'une porphyrie cutanée tardive 43-5
- 43.4 Érosions et bulles post-traumatiques du dos des mains, témoignant d'une fragilité cutanée au cours d'une porphyrie cutanée tardive 43-6
- 43.5 Hypertrichose et hyperpigmentation hétérogène cutanée temporo-malaire au cours d'une porphyrie cutanée tardive 43-6
- 43.6 État sclérodermique du scalp, du visage et du cou au cours d'une porphyrie cutanée tardive 43-6
- 43.7 Nuque rhomboïdale marquée par une peau épaissie, jaunâtre avec dilatation des pores au cours d'une porphyrie cutanée tardive 43-7
- 43.8 Pigmentation cutanée isolée des zones photo-exposées (visage et partie antérieure du cou) chez une patiente d'origine caucasienne au cours d'une porphyrie cutanée tardive 43-7
- 43.9 Hypertrichose isolée du visage révélant une porphyrie cutanée tardive 43-8
- 43.10 Bulle sous-épidermique associée à un aspect festonné des papilles dermiques au cours d'une bulle de porphyrie cutanée tardive 43-8
- 43.11 Érythème solaire du visage et cicatrices déprimées des joues au cours d'une protoporphyririe érythropoïétique 43-10
- 43.12 Érythème et brûlure cutanée du dos de la main après une brève exposition solaire au cours d'une protoporphyririe érythropoïétique 43-11
- 43.13 Épaississement du tégument cutané du visage avec rides et sillons profonds au cours d'une protoporphyririe érythropoïétique 43-11
- 43.14 Épaississement cireux du dos des mains au cours d'une protoporphyririe érythropoïétique 43-11
- 43.15 État sclérodermique mutilant des mains au cours d'une porphyrie érythropoïétique congénitale 43-12
- 43.16 Mutilations progressives et hypertrichose du visage au cours d'une porphyrie érythropoïétique congénitale 43-12
- 44.1 Papules cireuses groupées, coalescentes et de disposition linéaire des doigts au cours du scléromyxœdème 44-3
- 44.2 Multiples papules cireuses, coalescentes et de disposition linéaire du cou et du scalp au cours du scléromyxœdème 44-3
- 44.3 A. Papules couleur chair dispersées du tronc au cours de la forme discrète de lichen myxœdémateux sans étiologie mise en évidence B. Gros plan sur les papules 44-4
- 44.4 Papules du dos des mains au cours d'une mucinose papuleuse acrale 44-4
- 44.5 Forme nodulaire de lichen myxœdémateux 44-4
- 44.6 Atteinte histologique caractéristique au cours du scléromyxœdème. A. Coloration H & E dépôts de mucine dans le derme réticulaire, fibrose et prolifération de fibroblastes. B. La coloration bleu Alcian confirme les dépôts abondants de mucine. 44-5
- 44.7 Mucinose érythémateuse réticulée 44-6
- 44.8 État sclérodermique par confluent de papules couleur chair du dos au cours du scléromyxœdème de Buschke 44-6
- 44.9 Myxœdème localisé pré tibial : plaques érythémateuses lisses pré tibiales 44-7
- 44.10 Myxœdème localisé pré tibial : placards brunâtres et érythémateux, symétriques au cours d'une maladie de Basedow 44-7
- 44.11 Histologie du myxœdème localisé pré tibial : abondants dépôts de mucine du derme réticulaire séparant les faisceaux collagène et épaississant le derme 44-8
- 44.12 Papules couleur de la peau normale de la face externe du bras au cours d'une mucinose lupique 44-9
- 44.13 Kyste mucoïde digital localisé en regard de l'articulation interphalangienne distale 44-10
- 44.14 Kyste mucoïde du lit unguéal responsable d'une dépression canalaire longitudinale de la tablette en regard 44-10
- 44.15 Large macule érythémateuse et finement squameuse de la joue au cours d'une mucinose folliculaire de Pinkus 44-10
- 44.16 Myxome cutané : papules érythémateuses du sein gauche (d'après Bernardeau K, Serpier H, Salmon-Ehr V *et al.* Multiple and isolated cutaneous myxomas. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125:30-33) 44-11
- 44.17 Trame myxoïde basophile à la coloration hématoxyline-éosine-safran-bleu astra (× 100) (d'après Bernardeau K, Serpier H, Salmon-Ehr V *et al.* Multiple and isolated cutaneous myxomas. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125:30-33) 44-12
- 45.1 Xanthélasma des paupières 45-1
- 45.2 Xanthomes plans en larges nappes du haut du thorax et du cou associés à une gammopathie monoclonale bénigne 45-2

- 45.3 Xanthomes éruptifs des fesses révélant une hypertriglycémie associée à un diabète 45-2
- 45.4 Xanthomes éruptifs de la face d'extension du membre supérieur 45-2
- 45.5 Xanthome tubéreux du coude 45-3
- 45.6 Infiltrat de cellules spumeuses avec présence d'une cellule géante de Touton 45-3
- 45.7 Xanthogranulome nécrobiotique 45-6
- 45.8 Xanthomatose disséminée de Montgomery du tronc 45-6
- 45.9 Xanthomes plans diffus sous-mammaire 45-7
- 45.10 Xanthogranulome juvénile : lésion papulo-nodulaire jaune orangé du nourrisson 45-7
- 45.11 Xanthogranulome nodulaire tumoral du scalp chez le nourrisson 45-7
- 45.12 Histologie du xanthogranulome juvénile 45-8
- 
- 46.1 Radiographie montrant la calcification d'une adénite chronique fistulisée 46-1
- 46.2 Pilomatricome calcifié (HE × 250) 46-1
- 46.3 Calcifications périarticulaires dans une sclérodémie systémique 46-2
- 46.4 Livédo et gangrène de l'insuffisant rénal dialysé (« calciphylaxie ») 46-3
- 46.5 Radiographies montrant des calcifications dermiques multiples dans l'insuffisance rénale 46-4
- 46.6 Calcinose tumorale de Teuschlander 46-4
- 46.7 Calcinome de Winer 46-5
- 46.8 Petites papules blanches palmaire traduisant une calcinose perforante des extrémités au cours de la trisomie 21 46-5
- 46.9 Ostéome solitaire aspect histologique (HE × 80) 46-6
- 46.10 Multiples ostéomes cutanés 46-6
- 
- 47.1 Marques d'injection au cours d'une toxicomanie intraveineuse 47-2
- 47.2 Dermo-hypodermite bactérienne du dos de la main au cours d'une toxicomanie intraveineuse 47-2
- 47.3 Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante à streptocoque pyogène et cicatrices d'injection ancienne 47-3
- 47.4 Ulcération cutanée après injection intradermique directe 47-3
- 47.5 Abscesses du bras au cours d'une toxicomanie intraveineuse 47-3
- 47.6 Macules érythémateuses et purpuriques palmaires suite à des embols de buprénorphine après injection intra-artérielle directe à partir de l'artère radiale 47-4
- 47.7 Plaques livédoïdes et cyanotiques de la face antérieure de cuisse après injection intra-artérielle directe de drogue à partir de l'artère fémorale 47-4
- 47.8 Nodule cutané inflammatoire de la face antérieure de jambe secondaire à des injections répétées de drogue 47-4
- 47.9 Sclérose cutanée sévère et étendue, associée à des lésions ischémiques et nécrotiques profondes, secondaire à des injections intra-artérielles répétées de buprénorphine pilée dans l'artère humérale (pli du coude) 47-5
- 47.10 Syndrome des mains bouffies (« puffy hand syndrome ») 47-5
- 47.11 Grandes pustules des zones pileuses au cours d'une candidose systémique secondaire à l'injection d'héroïne diluée dans du jus de citron 47-6
- 
- 48.1 Leucoplasie rétrocommissurale tabagique 48-2
- 48.2 Leucokératose du palais secondaire à une intoxication nicotinique 48-3
- 48.3 Psoriasis pustuleux plantaire : une association fréquente avec le tabagisme 48-3
- 48.4 Multiples angiomes stellaires de la face antérieure du thorax au cours d'une cirrhose alcoolique 48-4
- 48.5 Érythème palmaire acquis au cours de la cirrhose alcoolique 48-4
- 48.6 Circulation collatérale abdominale avec un aspect en « méduse » de l'ombilic au cours d'une cirrhose alcoolique compliquée d'hypertension portale 48-4
- 48.7 Leuconychie subtotale (ongles de Terry) au cours d'une cirrhose hépatique 48-5
- 48.8 Volumineuses masses lipomateuses du tronc et du cou : lipomatose symétrique de Launois-Bensaude 48-6
- 48.9 Érythème œdémateux et parsemé de pustules non folliculaires de la face interne d'une cuisse au cours d'un érythème mercuriel 48-7
- 48.10 Kératoses arsenicales multiples de la face latérale du doigt 48-8
- 48.11 Papules cornées filiformes et confluentes palmaires associées à des maladies de Bowen au cours d'un arsenicisme chronique 48-8
- 48.12 Maladies de Bowen et carcinomes basocellulaires multiples étendus du dos au cours d'un arsenicisme chronique 48-9



# Tableaux

- 22.1 Manifestations cutanées des infections bactériennes systémiques (mycobactéries et infections sexuellement transmissibles exclues) 22-3
- 22.2 Étiologies bactériennes des principaux syndromes dermatologiques observés au cours des infections systémiques 22-3
- 22.3 Principales fièvres hémorragiques 22-5
  
- 23.1 Manifestations cliniques dues à *Staphylococcus aureus* et à *Streptococcus pyogenes* 23-2
- 23.2 Mécanismes de résistance de *S. aureus* et prévalence des résistances aux antibiotiques 23-2
- 23.3 Manifestations toxiques dues à *Staphylococcus aureus* et à *Streptococcus pyogenes* 23-7
  
- 24.1 Espèces du genre *Bartonella* : données épidémiologiques et cliniques 24-2
- 24.2 Recommandations thérapeutiques au cours des infections à *Bartonella* sp. 24-5
  
- 25.1 Critères diagnostiques de la borréliose européenne<sup>9</sup> 25-4
  
- 26.1 Bactéries appartenant au genre *Rickettsia* responsables de pathologies humaines 26-3
- 26.2 Score diagnostique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne 26-5
- 26.3 Particularités cliniques des rickettsioses transmises par les tiques 26-6
  
- 27.1 Formes cliniques de tuberculose cutanée 27-2
  
- 28.1 Détection de la lèpre en 2005 par région OMS (Europe non incluse) 28-2
- 28.2 Caractéristiques cliniques, bactériologiques et histologiques des différentes formes de lèpre 28-5
- 28.3 Schémas standard de traitement préconisés par l'OMS 28-12
  
- 29.1 Classification de Runyon 29-2
  
- 31.1 Sous-familles des *Herpesviridae* humains<sup>20</sup> 31-2
- 31.2 *Herpesviridae* : tableau des sites cellulaires de l'infection latente<sup>21</sup> 31-2
- 31.3 Indications des antiviraux dans la varicelle (Conférence de consensus, Lyon 1998) 31-7
- 31.4 Indications des antiviraux dans le zona (Conférence de consensus, Lyon 1998) 31-9
  
- 32.1 Classification des *Chordopoxvirinae* 32-2
- 32.2 Fièvres hémorragiques virales 32-8
  
- 36.1 Maladies associées à l'HTLV-1 36-5
  
- 37.1 Symptômes dermatologiques des infections opportunistes et leurs agents étiologiques chez les patients immuno-déprimés 37-2
- 37.2 Les nouveaux médicaments antifongiques 37-3
- 37.3 Principaux champignons opportunistes 37-3
  
- 38.1 Interprétation du TPHA/VDRL 38-5
- 38.2 Traitement de la syphilis 38-6

- 38.3 Principales caractéristiques des urétrites à gonocoques et à *Chlamydia trachomatis* 38-7
- 38.4 Taux d'incidence des urétrites gonococciques masculines et taux de résistance aux quinolones entre 1995 et 2004 (données Rénago 2005) 38-8
- 38.5 Recommandations thérapeutiques pour les infections sexuellement transmissibles 38-11
  
- 39.1 Tropisme habituel et expression clinique des principales espèces anthropophiles de *Leishmania* 39-4
  
- 40.1 Différences entre *Larva migrans* et *Larva currens* 40-5
  
- 41.1 Animaux « vecteurs » 41-2
- 41.2 Arthropodes « vecteurs » 41-2
- 41.3 Arthropodes « venimeux » 41-8
- 41.4 Arthropodes « parasites » 41-9
  
- 43.1 Classification des porphyries et caractéristiques génétiques 43-2
- 43.2 Classification dermatologique des porphyries 43-2
  
- 44.1 Critères diagnostiques du lichen myxœdémateux 44-2
- 44.2 Principales manifestations systémiques extracutanées du scléromyxœdème 44-3
  
- 45.1 Type de xanthome et affections associées 45-3
- 45.2 Caractères des hyperlipidémies primitives selon la classification de Frederickson 45-4
  
- 46.1 Calcinoses exogènes ou par altérations cutanées 46-2

# Encadrés

- 22.A** Étiologies bactériennes des exanthèmes et des infections généralisées avec localisations cutanées métastatiques 22-5
- 22.B** Critères diagnostiques du choc toxique staphylococcique (3 critères majeurs plus ou moins 3 critères mineurs) 22-7
  
- 23.A** Superantigènes 23-8
  
- 25.A** Traitement des borrélioses 25-5
  
- 31.A** Herpès : stimuli des récurrences HSV 31-8
- 31.B** Stimuli des récurrences HSV 31-10
- 31.C** Traitement de la primo-infection herpétique 31-19
- 31.D** Traitement de l'herpès génital et orolabial récurrent 31-20
  
- 35.A** Agents infectieux incriminés au cours du syndrome de Gianotti 35-9
  
- 39.A** Classification simplifiée du genre *Leishmania*, fondée sur l'identification isoenzymatique 39-3
  
- 41.A** CAT après envenimation par serpent ou scorpion 41-6
- 41.B** CAT après piqûres d'hyménoptères 41-7
  
- 42.A** Principaux signes cutanés au cours des maladies métaboliques héréditaires 42-3
  
- 43.A** Médicaments inducteurs ou aggravants de PCT 43-5
- 43.B** Médicaments imputés au cours des pseudoporphyries 43-9
  
- 44.A** Mucinoses cutanées primaires 44-2
- 44.B** Exemples de mucinoses secondaires 44-2
  
- 47.A** Principales drogues utilisées pour les injections 47-2



# Index

## a

Acariens 41-9  
Acatalasémie 42-19  
Académie méthylmalonique 42-7  
Académie propionique 42-7  
Acides aminés (maladies des) 42-2  
Acidurie mévalonique 42-20  
Acrémonioses 37-6  
Acrodermatite chronique atrophiante 25-3  
Acrodermatite entéropathique 42-12  
Acrodynie 48-7  
Actinomycoses 30-4  
Adénosine désaminase (déficit en) 42-13  
Adrénoleucodystrophie 42-18  
Albright (ostéodystrophie héréditaire d') 46-6  
Albright (syndrome d') 46-6  
Alcaptonurie 42-5  
Alcool 48-3  
Allopurinol 39-14  
Alopécie mucineuse 44-10  
Alopécies 42-3  
 $\alpha$ -1 antitrypsine (déficit en) 42-8  
Alternarioses 37-6  
Aminoaciduries organiques 42-7  
Aminosidine 39-14  
Amphotéricine 39-12  
Analphalipoprotéïnémie 42-19  
Anderson-Fabry (maladie d') 42-25  
Anémie falciforme 42-16  
Anémones 41-11  
Angio-œdème héréditaire 42-15  
Angiokératomes 42-3  
Angiomatose bacillaire 24-2  
    et infection par le VIH 34-8  
Angiomyxome 44-11  
Anguille 41-10  
Anguillulose 40-6  
Anite streptococcique 23-6  
Anthrax 30-9  
Antimoniés pentavalents 39-11  
Aoûtats (piqûres d') 41-9  
APEC (syndrome) 35-5  
Araignées (morsures de) 41-5  
Arenavirus 32-7

Arsenic 48-8

Arthropodes (morsures et piqûres d') 41-7

Arzt (maladie d') 46-6

Aspartylglucosaminurie 42-27

Aspergillose 37-4

## b

Babouin (syndrome) 48-7

*Bacillus anthracis* 30-9

Bartonelloses 24-1

BCG 27-6

Bécégite 27-6

Beignet (signe du) 44-2

Bêta-mannosidose 42-27

Bêtasitostérolémie 45-4

bilharziose 40-2

Bilharzioses 40-2, 40-6

Biotine 42-9

Biotinidase (déficit en) 42-9

Blastomycose 37-8

Blattes 41-9

Borréliose 25-1

Botriomycose 23-7

Bourbouille 40-6

Brill-Zinsser (maladie de) 26-7

Brucellose 30-1

Bunyavirus 32-7

Buprénorphine 47-1

*Burkholderia pseudomallei* 30-8

Buruli (ulcère de) 29-4, 40-9

Buschke-Lowenstein (tumeur de) 38-12

Buschke (scléroœdème de) 44-6

## c

Calabar (œdème de) 40-3

Calcifications cutanées 46-1

Calcinome de Winer 46-5

Calcinose tumorale familiale 42-22

Calcinoses cutanées 46-1

*Calcinosis circumscripta* 46-5

*Calcinosis universalis* 46-5

Calciphylaxie 46-3

Candidoses

    et infection par le VIH 34-8

et mycoses systémiques 37-4  
 Cannabis 48-3  
 Carboxylases mitochondriales (déficit mutiple en) 42-9  
 Carcinome anal et infection par le VIH 34-4  
 Carcinome basocellulaire et infection par le VIH 34-5  
 Carcinome neuro-endocrine et infection par le VIH 34-5  
 Carcinome spinocellulaire et infection par le VIH 34-5  
 Carney (complexe de) 44-11  
 Carrion (maladie de) 24-3  
 Cayor (ver de) 41-9  
 CDG (Syndromes) 42-22  
 Cellulites infectieuses 23-14  
 Céphalosporioses 37-6  
 Chancre 22-8  
 et tuberculose 27-2  
 Charbon (maladie du) 30-9  
 Chat (morsures et griffures de) 41-2  
 Chediak-Higashi (maladie de) 42-18  
 Chenilles (morsures et piqûres de) 41-7  
 Chiens (morsures de) 41-1  
 Chikungunya (virus) 40-5  
 CHILD (syndrome) 42-21  
*Chlamydia trachomatis* 38-8  
 Choc toxique (syndrome de) 22-6, 23-10  
 Chondrodysplasie ponctuée dominante X2 42-20  
 Chromomycose 40-8  
 Citrullinémie 42-6  
 Cobra (morsure de) 41-5  
 Cocaïne 47-1  
 Coccidiomycose 37-8  
 Complément (déficits héréditaires du) 42-16  
 Complexe de Carney 44-11  
 Condylomes anogénitaux **38-9**  
 et papulose bowénoïde 38-12  
 et tumeur de Buschke-Lowenstein 38-12  
 Conradi-Hunermann-Happle (syndrome de) 42-20  
 Coproporphyrémie héréditaire 43-13  
 Coquillages (envenimation par) 41-10  
 Coraux (envenimation par) 41-11  
 Cornes occipitales (syndrome des) 42-11  
 Corynébactéries 30-6  
*Cowpox* (virus) 32-4, 32-5  
 Crimée-Congo (fièvre) 32-7  
 Cryptococcose  
 et infection par le VIH 34-10  
 et mycoses systémiques 37-5  
 Cuivre 42-10  
*Curvularia lunata* 37-7  
 Cutis laxa 42-12  
 Cystinose infantile 42-27  
 Cytomégalovirus **31-24**  
 et greffes 31-26  
 et infection congénitale 31-25  
 et primo-infection 31-25  
 et VIH 31-26  
 Cytopathies mitochondriales 42-16

**d**

Dactylite streptococcique 23-7  
*Demodex* (infection à) 34-8  
 Dengue  
 et fièvres hémorragiques virales 32-8  
 et maladies tropicales 40-4  
 Dermatite atopique  
 et infection par le VIH 34-7  
 Dermatite fongique invasive du grand prématuré 37-4  
 Dermatite séborrhéique  
 et infection par le VIH 34-7  
 Dermatite  
 après baignade 41-11  
 cercarienne 40-2  
 Dermatites allergiques de contact  
 et infection par le VIH 34-7  
 Dermatomyosite  
 et calcinose cutanée 46-2  
 et mucinoses 44-9  
 Dermatose papuleuse et prurigineuse  
 et infection par le VIH 34-6  
 Dermite périnéale streptococcique 23-6  
 Dermo-hypodermes bactériennes non nécrosantes 23-14  
 Diméthylglycine déshydrogénase (déficit en) 42-8  
 Dioxine 48-7  
 Diphtérie cutanée 30-6  
 Distomatose 40-6  
 Donovanose 40-7  
 Dorfman-Chanarin (syndrome de) 42-21  
 Drépanocytose 42-16  
 Dupuytren (maladie de) 48-6  
 Dysbétalipoprotéïnémie 45-4  
 Dyslipoprotéïnémie familiale 45-3

**e**

Ebola (virus) 32-7  
 Ecthyma 23-3  
 Ecthyma gangrenosum 30-6  
 Ehlers-Danlos (syndrome d') 42-22, 46-3  
 Élastome perforant serpigineux 42-12  
 Épidermolyse staphylococcique aiguë 23-8  
 Éponges 41-11  
 Epstein-Barr (virus) **31-21**  
 Érucisme 41-7  
 Érysipèle 23-12  
 Érysipéloïde 30-2  
*Erysipelothrix rhusopathiae* 30-2  
 Érythème induré de Bazin 27-4  
 Érythème migrant 25-2  
 Érythème nécrolytique acral 33-4  
 Érythème noueux et lèpre 28-10  
 Érythème palmaire et alcool 48-4  
 Érythème périanal récidivant toxinique 23-12  
 Érythème polymorphe  
 et herpès 31-18  
 et mycoplasme 30-8  
 Érythrasma 30-7

Exanthème **22-4**  
 Exanthème subit 35-3  
 Exanthème unilatéral latérothoracique 35-5  
 Exophialoses 37-7  
 Exostoses multiples héréditaires (maladie des) 42-22

**f**

Fabry (maladie de) 42-23  
 Farber (lipogranulomatose de) 42-26  
 Fasciite nécrosante 23-14  
 Fer 42-10  
 Fibrokératomes mucineux acraux 44-11  
 Fièvre boutonneuse méditerranéenne 26-2  
   et puces 26-8  
 Fièvre Crimée-Congo 32-7  
 Fièvre de Lassa 32-7  
 Fièvre d'Oroya 24-3  
 Fièvre des tranchées 24-3  
 Fièvre de la vallée du Rift 32-7  
 Fièvres hémorragiques virales **32-1**  
 Fièvres typhoïdes 30-1  
 Filarioses lymphatiques 40-3  
 Filovirus 32-6  
*Fish-odor syndrome* 42-8  
 Folliculites 23-4  
 Fourmis (morsures et piqûres de) 41-7  
*Francisella tularensis* 30-3  
 Fucosidose 42-26  
 Furoncle 23-5  
 Furonculose 23-5  
 Fusarioses 37-5

**g**

Galactosialidose 42-27  
 Gale  
   bilharzienne 40-2  
   des céréales 40-2  
   filarienne 40-2  
   humaine 40-2  
   et infection par le VIH 34-8  
   des pigeons 40-2  
 Gangliosidose à GM1 de l'adulte 42-26  
 Gaucher (maladie de) 42-26  
 Gianotti-Crosti (syndrome de) 35-6  
 Gibert (pityriasis rosé de) 35-5  
 Glycosylation (déficits congénitaux de) 42-22  
 Gnathosthomose 40-3  
 Gommages et tuberculose 27-3  
 Gonococcie 38-7  
 Granulome annulaire et infection par le VIH 34-5  
 Granulome  
   des aquariums 29-2  
   des piscines 29-2  
 Gratte 40-3  
 Griffes du chat (maladie des) 24-2, 41-3  
 Griffures de chat 41-2  
 Grover (maladie de) 34-6  
 Günther (maladie de) 43-11

**h**

Hamartome mucineux 44-11  
 Hansen (maladie de) 28-1  
 Hartnup (maladie de) 42-9  
 Helminthiases 40-6  
 Hémochromatose 42-10  
 Hépatite virale A 33-1  
 Hépatite virale B 33-2  
   et vaccination 33-5  
 Hépatite virale C 33-2  
 Hermansky-Pudlak (syndrome de) 42-18  
 Héroïne 47-1  
 Herpangine 35-10  
 Herpès cutanéomuqueux **31-9**  
   digital 31-14  
   et érythème polymorphe 31-18  
   génital 31-15  
   gladiatorum 31-15  
   et HSV1 31-11  
   et HSV2 31-12  
   et immunodépression 31-18  
   et infection par le VIH 34-10, 34-16  
   oculaire 31-15  
   oro-facial 31-13  
   et syndrome de Kaposi-Juliusberg 31-15  
*Herpesviridae* 31-1  
 Histoplasmose  
   et infection par le VIH 34-10  
   et mycoses systémiques 37-7  
 Holocarboxylase synthétase (déficit en) 42-10  
 Homocystinurie classique 42-6  
 HTLV-1 (infection à) **36-1**  
   et infective dermatitis 36-9  
 Hunter (maladie de) 42-23  
 Hürler (maladie de) 42-22  
 Hürler-Scheie (maladie de) 42-22  
 Hyalinose cutanéomuqueuse 42-28  
 Hyalohyphomycoses 37-6  
 Hyménoptères (piqûres d') 41-6  
 Hypercalcémies 46-3  
 Hypercholestérolémie 45-3  
 Hyperchylomicronémie 45-3  
 Hyperlipidémies 45-4  
 Hyperoxalurie primitive 42-19  
 Hypertriglycémie 45-4  
 Hypoprolinémie 42-7

**i**

Ichtyosarcotoxisme 40-3  
 Ichtyose 42-3  
 Ichtyose récessive liée à l'X 42-21  
 Imidazolés 39-14  
 Imino-peptidurie 42-7  
 Impétigo 23-3  
 Infection à HTLV-1 **36-1**  
   et infective dermatitis 36-9  
 Infections cutanées 47-2



Infections cutanées à staphylocoques 23-1  
 et syndrome de choc toxique 22-6  
 Infections cutanées à streptocoques **23-1**  
 et syndrome de choc toxique 22-6  
 Infective dermatitis et infection à HTLV-1 36-9  
 Insuffisance rénale et calcinoses cutanées 46-3

**j**

Jadassohn-Dösseker (myxoedème tubéreux atypique de) 44-3  
 Jarisch-Herxheimer (réaction de) 38-7

**k**

Kanzaki adulte (maladie de) 42-27  
 Kaposi-Juliusberg (syndrome de) 31-15  
 Kaposi (maladie de) 34-12  
 Kératolyse ponctuelle 30-7  
 Köplik (taches de) 35-1  
 Kyste mucoïde digital 44-10

**l**

Larva currens 40-2  
 Larva migrans 40-2  
 Launois-Bensaude (lipomatose symétrique bénigne de) 48-6  
 Leishmaniose viscérale et infection par le VIH 34-14  
 Leishmanioses cutanées **39-1**  
 cutané-muqueuses 39-17  
 diffuses 39-17  
 localisées 39-16  
 et maladies tropicales 40-8  
 Lépidoptères (morsures et piqûres de) 41-7  
 Lèpre **28-1**  
 Leptospirose 30-3  
 Leptospiroses 40-5  
 Lesch-Nyhan (syndrome de) 42-13  
 Leucoplasie orale chevelue 31-23  
 et infection par le VIH 34-10  
 Lichen et infection par le VIH 34-6  
 Lichen myxoedémateux 44-2  
 Lichen scrofulosum 27-4  
 Lignes de Mees 48-8  
 Lipocalcinogranulomatose 46-4  
 Lipodystrophies et infection par le VIH 34-15  
 Lipogranulomatose de Farber 42-26  
 Lipomatose symétrique bénigne de Launois-Bensaude 48-6  
 Lipschütz (ulcérations génitales de) 31-23  
 Listériose 30-4  
 Livédo 42-3  
 Loase 40-3  
 Lupus érythémateux  
 et calcinoses cutanées 46-3  
 et infection par le VIH 34-7  
 et mucinose 44-9  
 Lupus miliaire 27-5  
 Lupus vulgaire et tuberculose 27-3  
 Lyme (borréliose de) 25-1

Lyme (maladie de) 25-1  
 Lymphangite nodulaire 40-8  
 Lymphocytome borrélien 25-3  
 Lymphogranulomatose vénérienne  
 et maladies tropicales 40-7  
 Lymphome cutané et infection par le VIH 34-4  
 Lymphoréticulose bénigne d'inoculation 24-2, 41-3  
 Lysosomes 42-22

**m**

Madelung (maladie de) 48-6  
 Madura (pied de) 40-8  
 Mains bouffies (syndrome des) 47-5  
 Maladie  
 d'Anderson-Fabry 42-25  
 d'Arzt 46-6  
 de Brill-Zinsser 26-7  
 de Carrion 24-3  
 du charbon 30-9  
 de Chediak-Higashi 42-18  
 de Dupuytren 48-6  
 des exostoses multiples héréditaires 42-22  
 de Fabry 42-23  
 de Gaucher 42-26  
 des griffes du chat 24-2, 41-3  
 de Grover 34-6  
 de Günther 43-11  
 de Hansen 28-1  
 de Hartnup 42-9  
 de Hunter 42-23  
 de Hürler 42-22  
 de Hürler-Scheie 42-22  
 de Kanzaki adulte 42-27  
 de Kaposi 34-12  
 de Lyme 25-1  
 de Madelung 48-6  
 de Menkès 42-10  
 de Minkowski-Chauffard 42-17  
 de Refsum de l'adulte 42-19  
 rose 48-7  
 du rouget du porc 30-2  
 de Scheie 42-22  
 de Tangier 42-19, 45-5  
 d'Urbach-Wiethe 42-28  
 de Wilson 42-11  
 Maladies métaboliques héréditaires **42-1**  
 Maladies tropicales 40-1  
 Malassezia 37-6  
 Marburg (virus) 32-6  
 Méduses 41-11  
 Mees (lignes de) 48-8  
 Mégalérythème épidémique 35-3  
 Mélanome et infection par le VIH 34-5  
 Mélioïdose 30-8  
 Menkès (maladie de) 42-10  
 Mercure 48-6  
 et acrodynie 48-7  
 et syndrome babouin 48-7

Mévalonate kinase (déficit en) 42-20  
*Midline mucinosis* 44-5  
 Miliaire rouge 40-6  
 Miliaire et tuberculose 27-3  
 Mille-pattes (morsures et piqûres de) 41-8  
 Miltéfosine 39-15  
 Minkowski-Chauffard (maladie de) 42-17  
 Molluscum contagiosum 32-5  
   et infection par le VIH 34-10  
 Monkeypoxvirus 32-4  
 Mononucléose infectieuse 31-22  
 Montgomery (syndrome de) 45-6  
 Mucinoïse papuleuse 44-2  
 Mucinoïse papuleuse acrale persistante 44-3  
 Mucinoses cutanées **44-1**  
 Mucopolysaccharidoses 42-22  
 Mucormycose 37-5  
 Mycobactérioses atypiques **29-1**  
   et infection par le VIH 34-14  
*Mycoplasma genitalium* 38-8  
 Mycoplasme 30-8  
 Mycoses et infection par le VIH 34-10  
 Mycoses systémiques 37-1  
 Myiases 41-9  
   furonculoides 40-3  
   rampantes 40-3  
 Myriapodes (morsures et piqûres de) 41-8  
 Myxoœdème généralisé 44-8  
 Myxoœdème localisé pré tibial 44-7  
 Myxoœdème tubéreux atypique de Jadassohn-Dösseker 44-3  
 Myxome 44-11

## n

Nævi mucineux 44-11  
 Nécroses cutanées des membres associées à des calcifications artérielles 46-3  
 Nocardioses 30-5  
 Nodule des trayeurs 32-5

## o

Ochronose 42-5  
 Œdème angioneurotique héréditaire 42-15  
 Œdème  
   de Calabar 40-3  
   de Quincke 42-3  
 Onchocercose 40-2  
 Ongles de Terry 48-5  
 Orf 32-5  
 Oroya (fièvre d') 24-3  
 Orthopoxvirus 32-2  
 Ostéodystrophie héréditaire d'Albright 46-6  
*Osteoma cutis* 46-6  
 Ostéomes cutanées **46-6**  
 Oursins 41-10  
 Oxalose 42-19

## p

*Paecilomyces* (infections à) et hyalohyphomycoses 37-6  
*Palatitis nicotina* 48-2  
 panniculite calcifiante 46-4  
 Panniculite streptococcique de l'enfant 23-15  
 Panniculites 42-3  
 Papillite linguale éruptive 35-10  
 Papillomavirus anogénitaux et tumeur de Buschke-Lowenstein 38-12  
 Papillomavirus  
   et condylomes anogénitaux 38-9  
   et papulose bowénoïde 38-12  
 Papillonite 41-7  
 Papillons (morsures et piqûres de) 41-7  
 Papulose bowénoïde 38-12  
 Paracoccidioidomycose et mycoses systémiques 37-8  
 Parapoxvirus 32-5  
 Parvovirus B19  
   et mégalérythème épidémique 35-5  
   et syndrome papulo-purpurique en « gants et chaussettes » 35-5  
 Pasteurellose 30-3  
   et morsures de chat 41-2  
   et morsures de chiens 41-2  
 Péliose hépatique 24-3  
 Pénicilliose  
   et infection par le VIH 34-10  
   et mycoses systémiques 37-7  
 Pentamidine 39-13  
 Peroxysomes 42-18  
 Peste 30-9  
 Phaeohyphomycoses 37-6  
 Phénylcétonurie 42-4  
 Phycomycose 37-5  
 Pied de Madura 40-8  
 Pied tropical 40-8  
 Pieds-mains-bouche (syndrome) 35-9  
 Pieri (tache noire de) 40-6  
 Pinkus (mucinoïse folliculaire de) 44-10  
 Pityriasis rosé de Gibert 35-5  
 Pityriasis rubra pilaire et infection par le VIH 34-8  
 Pityriasis versicolor 40-9  
 Porphyrie cutanée tardive 46-3  
   et infection par le VIH 34-6  
 Porphyrie érythropoïétique congénitale 43-11  
 Porphyries cutanées **43-1**  
 Poulpe 41-10  
 Poxvirus **32-1**  
   et Cowpox 32-4, 32-5  
 Prolidase (déficit en) 42-7  
 Protéinoïse lipide 42-28  
 Protoporphyrine érythropoïétique 43-10  
*Prurigo mitis* 40-1  
 Prurit  
   et infection par le VIH 34-6  
   et maladies tropicales 40-1  
 Pseudo-acrodermatite entéropathique 42-10  
 Pseudo-xanthome élastique et calcinose cutanées

46-3

Pseudoangiomatose éruptive 35-8  
 Pseudochoc toxique exanthémateux du nouveau-né (syndrome du) 23-10  
*Pseudomonas aeruginosa* 30-6  
 Pseudoporphyries cutanées tardives 43-6  
 Pseudoxanthome élastique 42-12, 42-17  
 Psoriasis et infection par le VIH 34-7  
 Puce chique (tungose) 41-9  
*Puffy hand syndrome* 47-5  
 Pulicoses 41-9  
 Punaises 41-9  
 Purine nucléoside phosphorylase (déficit en) 42-14  
 Purines (maladie du métabolisme des) 42-13  
 Purpura 22-2  
 Pyocyanique (infections à) 30-6  
 Pyodermites superficielles 23-3  
 Pyrimidines (maladie du métabolisme des) 42-13

**q**

Quincke (œdème de) 42-3

**r**

Raies 41-10  
 Rascasses (piqûres de) 41-8  
 Réaction de Jarisch-Herxheimer 38-7  
 Refsum de l'adulte (maladie de) 42-19  
 REM (syndrome) 44-5  
 Richner-Hanhart (syndrome de) 42-4  
 Rickettsialpox 26-8  
 Rickettsioses **26-1**  
   et maladies tropicales 40-6  
 Rift (fièvre de la vallée du) 32-7  
 Rongeurs (morsures de) 41-3  
 Roséole infantile 35-3  
 Rougeole 35-1  
 Rubéole 35-2

**s**

Salmonelloses 30-1  
 Scabiose 40-2  
 Scarlatine 23-11  
 Scédosporioses 37-6  
 Scheie (maladie de) 42-22  
 Sclérodémie 42-3  
 Sclérodémie et calcinoses cutanées 46-2  
 Sclérodémie systémique et mucinoses 44-9  
 Scléroœdème de Buschke 44-6  
 Scléromyxœdème 44-2  
 Scolopendre (morsures et piquûres de) 41-8  
 Scorpions (morsures de) 41-5  
 Scrofuloderme 27-3  
 Scrubstyphus 26-8  
 Scytalidiose 40-10  
 Sérine (déficit en) 42-7  
 Serpents (morsures de) 41-3  
 Sialidose infantile 42-27  
 Signe du beignet 44-2

Sitostérolémie 42-19

Sjögren-Larsson (syndrome de) 42-16  
 Sphérocytose héréditaire 42-17  
 Sphingolipides 42-23  
 Sporotrichose 37-9  
 SSSS (*staphylococcal scalded skin syndrome*) 23-8  
*Staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) 23-8  
 Staphylococcie maligne de la face 23-6  
 Staphylocoques (infections cutanées à) **23-1**  
   et syndrome de choc toxique 22-6  
 Stéroïde sulfatase (déficit en) 42-21  
 Streptocoques (infections cutanées à) **23-1**  
   et syndrome de choc toxique 22-6  
 Sudamina 40-6  
 Sycosis 23-4  
 Syndrome papulo-purpurique en « gants et chaussettes » 35-4  
 Syndrome  
   d'Albright 46-6  
   APEC 35-5  
   babouin 48-7  
   CDG 42-22  
   CHILD 42-21  
   de choc toxique 22-6, 23-10  
   cobraïque 41-5  
   de Conradi-Hunermann-Happle 42-20  
   des cornes occipitales 42-11  
   de Dorfman-Chanarin 42-21  
   d'Ehlers-Danlos 42-22, 46-3  
   de Gianotti-Crosti 35-6  
   de Hermansky-Pudlak 42-18  
   hyperIgD 42-20  
   de Kaposi-Juliusberg 31-15  
   de Lesch-Nyhan 42-13  
   des mains bouffies 47-5  
   de Montgomery 45-6  
   pieds-mains-bouche 35-9  
   du pseudochoch toxique exanthémateux du nouveau-né 23-10  
   REM 44-5  
   de résistance héréditaire généralisée à la 1-25 dihydroxy-vitamine D 42-10  
   de Richner-Hanhart 42-4  
   de Sjögren-Larsson 42-16  
   vipérin 41-4  
   de Wiskott-Aldrich 42-18  
   de Zellweger 42-18  
 Syphilis **38-1**  
   congénitale 38-5  
   et infection par le VIH 38-5

**t**

Tabac 48-1  
   et *palatitis nicotina* 48-2  
 Tache noire de Pieri 40-6  
 Taches de Köplik 35-1  
 Tanapoxvirus 32-6  
 Tangier (maladie de) 42-19, 45-5



Télangiectasies 42-3  
 Télangiectasies nævoïdes unilatérales et alcool 48-4  
 Terry (ongles de) 48-5  
 Teuschlander (calcinose tumorale de) 46-4  
 Thalassémies 42-17  
 Tiques (morsures et piqûres de) 41-7  
*Toxic shock syndrome* 22-6, 23-10  
 Toxicomanies **47-1**  
 Toxidermies et infection par le VIH 34-14  
 Toxoplasmose 40-6  
 Trichinose 40-6  
 Trichobactériose 30-7  
 Trichosporonoses 37-6  
 Triméthylaminurie 42-8  
 Trypanosomiase africaine 40-3  
 Tuberculides 27-4  
 Tuberculose **27-1**  
 Tularémie 30-3, 41-3  
 Tumeur de Buschke-Lowenstein 38-12  
 Tungose 40-3  
 Typhoïde 40-5  
 Tyrosinémie type II 42-4  
 Tyrosinose oculo-cutanée 42-4

**u**

Ulcérations génitales de Lipschütz 31-23  
 Ulcérations de jambe 42-3  
 Ulcère de Buruli 29-4, 40-9  
 Urbach-Wiethe (maladie d') 42-28  
*Ureaplasma urealyticum* 38-7  
 Urée (déficits enzymatiques du cycle de l') 42-6  
 Urétrites **38-7**  
 Urticaire 42-3

**v**

Vaccination et hépatite virale B 33-5  
 Vaccine 32-4  
 Varicelle **31-2**  
 Variole 32-2

**Ver**

de case 41-9  
 de Cayor 40-3, 41-9  
 macaque 40-3, 41-9  
 en vis 41-9  
 Verruga peruana 24-3  
 VIH (infection par le) **34-1**  
 et syphilis 38-5  
 Vipères 41-4  
 Virus  
 Ebola 32-7  
 Epstein-Barr **31-21**  
 Marburg 32-6  
 Vitamine D 42-10  
 Vives (piqûres de) 41-8

**w**

Wilson (maladie de) 42-11  
 Winer (carcinome de) 46-5  
 Wiskott-Aldrich (syndrome de) 42-18

**x**

Xanthélasma 45-1  
 Xanthochromie striée palmaire 45-1  
 Xanthogranulome juvénile 45-7  
 Xanthogranulome nécrobiotique 45-5  
 Xanthomatoses **45-1**  
 Xanthomes **45-1**  
 Xanthomisations 45-5

**y**

*Yersinia pestis* 30-9  
 Yersiniooses 30-5

**z**

Zellweger (syndrome de) 42-18  
 Zinc 42-12  
 Zona **31-2**  
 Zygomycose 37-5

# Table des matières

Préface

Avant-propos

## MALADIES INFECTIEUSES

### 22 Infections bactériennes systémiques

Éric Caumes

Physiopathologie des signes cutanés au cours des infections systémiques 22-1

Polymorphisme des signes cutanés 22-2

*Purpura* 22-2

*Exanthème* 22-4

*Chancres* 22-8

Agent pathogène pouvant être isolé à partir des lésions cutanées 22-8

Conclusion 22-8

Références 22-8

### 23 Infections cutanées staphylococciques et streptococciques

Ziad Reguiï, Philippe Bernard

Profil de résistance actuel des staphylocoques et des streptocoques 23-1

*Staphylocoques : pathogénie et profil de résistance* 23-1

*Streptocoques : pathogénie et profil de résistance* 23-3

Pyodermites superficielles 23-3

*Impétigo* 23-3

*Folliculites et ostio-folliculites* 23-4

*Furoncle-furunculose* 23-5

*Staphylococcie maligne de la face* 23-6

*Anite et dermite périanale* 23-6

*Dactylite bulleuse streptococcique* 23-7

*Botriomyose* 23-7

Dermatoses dues à des toxines staphylococciques ou streptococciques 23-8

*Superantigènes staphylococciques et streptococciques* 23-8

*Épidermolyse staphylococcique aiguë* 23-8

*Syndrome de choc toxique* 23-10

*Scarlatine* 23-11

*Érythème périanal récidivant toxinique* 23-12

Infections dermo-hypodermiques 23-12

*Érysipèle* 23-12

*Dermo-hypodermites bactériennes non nécrosantes* 23-14

*Fasciite nécrosante* 23-14

*Panniculite streptococcique de l'enfant* 23-15

Références 23-15

**24 Bartonelloses***Frédérique Gouriet, Didier Raoult*

Bactériologie 24-1

Épidémiologie 24-1

Manifestations cliniques 24-2

*Maladie des griffes du chat* 24-2*Angiomatose bacillaire* 24-2*Péliohe hépatique* 24-3*Bactériémies persistantes* 24-3*Endocardites* 24-3*Maladie de Carrion* 24-3*Fièvre des tranchées* 24-3

Diagnostic 24-4

*Anatomopathologie* 24-4*Culture* 24-4*Amplification génomique* 24-5*Sérologie* 24-5

Traitement et prophylaxie 24-6

*Sensibilité aux antibiotiques* 24-6*Traitement* 24-6*Prophylaxie* 24-6

Références 24-6

**25 Borréliose européenne et borréliose de Lyme***Dan Lipsker, Peggy Boeckler*

Bactériologie 25-1

*Bactéries* 25-1*Vecteurs et réservoirs* 25-1

Épidémiologie 25-2

Histoire naturelle de la maladie 25-2

Manifestations cliniques 25-2

*Manifestations cutanées* 25-2*Autres manifestations. Syndrome « post-Lyme »* 25-4

Diagnostic 25-5

Prévention et traitement 25-5

*Prévention* 25-5*Traitement* 25-6*Faut-il traiter les sujets séropositifs et asymptomatiques ?* 25-6

Références 25-6

**26 Rickettsioses***Clarisse Rovey, Didier Raoult*

Bactériologie 26-1

Physiopathologie 26-2

Épidémiologie 26-2

Manifestations cliniques 26-2

*Rickettsioses transmises par les tiques* 26-2*Rickettsioses transmises par d'autres vecteurs que les tiques* 26-7

Diagnostic 26-8

*Sérologie* 26-9*Diagnostic spécifique direct* 26-9

Traitement 26-9

*Groupe des fièvres boutonneuses* 26-10*Groupe typhus* 26-10*Typhus des broussailles* 26-10

Références 26-10

**27 Tuberculose cutanée***Catherine Morant, Philippe Modiano*



|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| Bactériologie et histoire naturelle de la maladie  | 27-1 |
| Épidémiologie                                      | 27-2 |
| Clinique                                           | 27-2 |
| <i>Tuberculoses cutanées exogènes</i>              | 27-2 |
| <i>Contamination endogène</i>                      | 27-3 |
| <i>Tuberculides et réactions immunoallergiques</i> | 27-4 |
| Diagnostic                                         | 27-5 |
| <i>Prélèvements</i>                                | 27-5 |
| <i>Anatomopathologie</i>                           | 27-5 |
| <i>Bactériologie</i>                               | 27-5 |
| <i>Intérêt de l'intradermoréaction</i>             | 27-6 |
| <i>Recherche d'autres foyers tuberculeux</i>       | 27-6 |
| Effets secondaires du BCG                          | 27-6 |
| <i>Complications non spécifiques</i>               | 27-6 |
| <i>Complications spécifiques</i>                   | 27-6 |
| Traitement                                         | 27-7 |
| Conclusion                                         | 27-7 |
| Références                                         | 27-8 |

## 28 Lèpre

Pierre Bobin

|                                                |       |
|------------------------------------------------|-------|
| Situation épidémiologique dans le monde        | 28-1  |
| Agent pathogène                                | 28-2  |
| Hôte et réponse immunitaire                    | 28-3  |
| Facteurs physiologiques                        | 28-3  |
| <i>Âge</i>                                     | 28-3  |
| <i>Sexe</i>                                    | 28-3  |
| Facteurs pathologiques                         | 28-3  |
| <i>Association avec d'autres infections</i>    | 28-3  |
| <i>Malnutrition</i>                            | 28-3  |
| <i>Environnement</i>                           | 28-3  |
| Transmission de la maladie                     | 28-3  |
| <i>Source d'infection</i>                      | 28-3  |
| <i>Voies d'extériorisation</i>                 | 28-3  |
| <i>Voies de pénétration</i>                    | 28-3  |
| <i>Modalités de transmission</i>               | 28-3  |
| <i>Facteurs favorisants</i>                    | 28-4  |
| Histoire naturelle de la maladie               | 28-4  |
| <i>Lèpre infection</i>                         | 28-4  |
| <i>Lèpre maladie</i>                           | 28-4  |
| Signes cliniques                               | 28-4  |
| <i>Signes cutanés</i>                          | 28-4  |
| <i>Signes neurologiques : névrite lépreuse</i> | 28-7  |
| <i>Signes ostéoarticulaires</i>                | 28-8  |
| <i>Signes ophtalmologiques</i>                 | 28-8  |
| <i>Signes ORL</i>                              | 28-8  |
| <i>Signes viscéraux</i>                        | 28-8  |
| États réactionnels                             | 28-9  |
| <i>Réaction de type 1</i>                      | 28-9  |
| <i>Réaction de type 2</i>                      | 28-9  |
| Formes particulières                           | 28-10 |
| <i>Lèpre nerveuse pure</i>                     | 28-10 |
| <i>Lèpre de Lucio</i>                          | 28-10 |
| <i>Forme histioïde</i>                         | 28-10 |
| Lèpre et VIH                                   | 28-10 |
| Examens complémentaires                        | 28-11 |
| <i>Examen bactériologique</i>                  | 28-11 |
| <i>Examen histopathologique</i>                | 28-11 |

|                                          |       |
|------------------------------------------|-------|
| Examens immunologiques                   | 28-12 |
| Traitement                               | 28-12 |
| <i>Traitement spécifique</i>             | 28-12 |
| <i>Traitement des états réactionnels</i> | 28-13 |
| <i>Traitement chirurgical</i>            | 28-14 |
| Prophylaxie                              | 28-14 |
| Lutte antilépreuse                       | 28-14 |
| Conclusion                               | 28-14 |
| Références                               | 28-15 |

## **29 Mycobactérioses atypiques**

Jean-Luc Schmutz

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| Classification                                     | 29-1 |
| Épidémiologie                                      | 29-1 |
| Bactériologie. Diagnostic                          | 29-2 |
| Aspects cliniques                                  | 29-2 |
| <i>Infections cutanées à M. marinum</i>            | 29-2 |
| <i>Infections à M. fortuitum et M. chelonae</i>    | 29-3 |
| <i>Infections à M. avium intracellulare</i>        | 29-4 |
| <i>Infections à M. ulcerans : ulcère de Buruli</i> | 29-4 |
| <i>M. kansasii</i>                                 | 29-5 |
| <i>M. smegmatis</i>                                | 29-5 |
| <i>Autres mycobactéries atypiques</i>              | 29-5 |
| Conclusion                                         | 29-5 |
| Références                                         | 29-6 |

## **30 Autres infections bactériennes**

Jean-Philippe Lavigne, Jacques Jourdan, Albert Sotto

|                                                                             |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|
| Salmonelloses                                                               | 30-1 |
| Brucellose                                                                  | 30-1 |
| Érysipéloïde                                                                | 30-2 |
| Tularémie                                                                   | 30-3 |
| Leptospirose                                                                | 30-3 |
| Pasteurellose d'inoculation                                                 | 30-3 |
| Listériose                                                                  | 30-4 |
| Actinomycoses                                                               | 30-4 |
| Nocardioses                                                                 | 30-5 |
| Yersinioses                                                                 | 30-5 |
| Infections à pyocyanique                                                    | 30-6 |
| <i>Infections cutanées superficielles</i>                                   | 30-6 |
| <i>Ecthyma gangrenosum</i>                                                  | 30-6 |
| Infections à corynébactéries                                                | 30-6 |
| <i>Diphthérie cutanée</i>                                                   | 30-6 |
| <i>Atteintes cutanées dues aux autres corynébactéries</i>                   | 30-7 |
| Mycoplasme                                                                  | 30-8 |
| Agents bactériens potentiellement impliqués dans des actes de bioterrorisme | 30-8 |
| <i>Infections à Burkholderia pseudomallei ou mélioïdose</i>                 | 30-8 |
| <i>Infection à Yersinia pestis ou peste</i>                                 | 30-9 |
| <i>Infections à Bacillus anthracis ou anthrax</i>                           | 30-9 |
| Références                                                                  | 30-9 |

## **31 Infections à Herpesviridae**

René Laurent

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| VARICELLE ET ZONA                                      | 31-2 |
| Virus VZV : structure, physiopathologie et cycle viral | 31-2 |
| <i>Infection primaire VZV : la varicelle</i>           | 31-2 |
| <i>Infection latente</i>                               | 31-2 |
| <i>Réactivation du VZV : le zona</i>                   | 31-2 |
| <i>Réponse immunitaire</i>                             | 31-3 |

|                                                                                |       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Épidémiologie                                                                  | 31-4  |
| Manifestations cliniques de la varicelle                                       | 31-4  |
| <i>Forme typique</i>                                                           | 31-4  |
| <i>Formes graves et compliquées</i>                                            | 31-4  |
| <i>Varicelle de l'immunodéprimé</i>                                            | 31-5  |
| <i>Infection materno-fœtale à VZV</i>                                          | 31-6  |
| Diagnostic biologique                                                          | 31-6  |
| Traitement et prévention                                                       | 31-6  |
| Manifestations cliniques du zona                                               | 31-7  |
| <i>Forme typique</i>                                                           | 31-7  |
| <i>Zona ophtalmique</i>                                                        | 31-7  |
| <i>Autres formes cliniques du zona</i>                                         | 31-8  |
| <i>Zona de l'immunodéprimé</i>                                                 | 31-9  |
| Traitement du zona                                                             | 31-9  |
| <br>HERPÈS CUTANÉO-MUQUEUX                                                     | 31-9  |
| Virus herpès simplex : structure et cycle de réplication                       | 31-9  |
| Primo-infection, latence, récurrences                                          | 31-10 |
| Réponse immune                                                                 | 31-10 |
| Épidémiologie                                                                  | 31-11 |
| <i>HSV1</i>                                                                    | 31-11 |
| <i>Herpès oro-labial</i>                                                       | 31-12 |
| <i>HSV2</i>                                                                    | 31-12 |
| <i>Herpès génital</i>                                                          | 31-12 |
| <i>Herpès néonatal</i>                                                         | 31-12 |
| <i>Co-infection HSV-VIH</i>                                                    | 31-13 |
| Manifestations cliniques                                                       | 31-13 |
| <i>Herpès oro-facial</i>                                                       | 31-13 |
| <i>Autres formes d'herpès cutané</i>                                           | 31-14 |
| <i>Herpès oculaire</i>                                                         | 31-15 |
| <i>Syndrome de Kaposi-Juliusberg</i>                                           | 31-15 |
| <i>Herpès génital</i>                                                          | 31-15 |
| Complications                                                                  | 31-17 |
| <i>Complications neurologiques</i>                                             | 31-17 |
| <i>Herpès de l'immunodéprimé</i>                                               | 31-18 |
| <i>Érythème polymorphe</i>                                                     | 31-18 |
| <i>Herpès néonatal</i>                                                         | 31-19 |
| Diagnostic biologique                                                          | 31-19 |
| Traitement                                                                     | 31-19 |
| <i>Primo-infection herpétique</i>                                              | 31-20 |
| <i>Herpès récurrent</i>                                                        | 31-20 |
| <i>Herpès de l'immunodéprimé</i>                                               | 31-20 |
| <i>Herpès néonatal</i>                                                         | 31-21 |
| <br>INFECTIONS À VIRUS EPSTEIN-BARR                                            | 31-21 |
| Virus EBV : structure, cycle viral et physiopathologie de l'infection          | 31-21 |
| Épidémiologie                                                                  | 31-22 |
| Manifestations cliniques                                                       | 31-22 |
| <i>Primo-infection EBV du sujet immunocompétent : mononucléose infectieuse</i> | 31-22 |
| <i>Autres manifestations cutanéomuqueuses</i>                                  | 31-23 |
| <i>Infection EBV post-primaire</i>                                             | 31-23 |
| Diagnostic biologique de l'infection EBV                                       | 31-23 |
| <i>Sérologie non spécifique</i>                                                | 31-23 |
| <i>Sérologie spécifique</i>                                                    | 31-23 |
| <i>Immunohistochimie</i>                                                       | 31-23 |
| <i>Biologie moléculaire</i>                                                    | 31-23 |



|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| INFECTIONS À CYTOMÉGALOVIRUS                                      | 31-24 |
| Virus CMV : structure, cycle viral, transmission et épidémiologie | 31-24 |
| Infection primaire                                                | 31-24 |
| Réactivation des CMV                                              | 31-24 |
| Patients atteints du SIDA                                         | 31-24 |
| Manifestations cliniques                                          | 31-25 |
| Infection chez le sujet immunocompétent                           | 31-25 |
| Infection congénitale                                             | 31-25 |
| Infection au cours des greffes d'organes et de moelle             | 31-26 |
| Infection au cours de l'infection par le VIH                      | 31-26 |
| Signes cutané-muqueux                                             | 31-26 |
| Méthode de détection et diagnostic virologique                    | 31-27 |
| Traitement et prophylaxie                                         | 31-27 |
| Références                                                        | 31-29 |

### 32 Infections à poxvirus et fièvres hémorragiques virales

Francis Carsuzaa, Daniel Garin

|                                                       |      |
|-------------------------------------------------------|------|
| Infections à poxvirus                                 | 32-1 |
| Classification et caractéristiques des Poxviridae     | 32-1 |
| Infections à orthopoxvirus                            | 32-2 |
| Infection à monkeypoxvirus                            | 32-4 |
| Infection à cowpoxvirus                               | 32-5 |
| Infections à parapoxvirus                             | 32-5 |
| Infections à molluscipoxvirus : molluscum contagiosum | 32-5 |
| Infection à tanapoxvirus                              | 32-6 |
| Fièvres hémorragiques virales                         | 32-6 |
| Classification et caractéristiques                    | 32-6 |
| Infections à filovirus                                | 32-6 |
| Infections à arenavirus                               | 32-7 |
| Infections à bunyavirus                               | 32-7 |
| Dengue                                                | 32-8 |
| Conclusion                                            | 32-8 |
| Références                                            | 32-9 |

### 33 Hépatites virales

Marie-Sylvie Doutre

|                                                                |      |
|----------------------------------------------------------------|------|
| Infection par le virus de l'hépatite A                         | 33-1 |
| Infection par le virus de l'hépatite B                         | 33-2 |
| Signes cutanés directs de l'infection VHB                      | 33-2 |
| Manifestations dermatologiques associées à l'infection VHB     | 33-2 |
| Infection par le virus de l'hépatite C                         | 33-2 |
| Manifestations dermatologiques en relation directe avec le VHC | 33-3 |
| Manifestations dermatologiques parfois associées au VHC        | 33-4 |
| Manifestations dermatologiques ponctuellement associées au VHC | 33-4 |
| Autres dermatoses                                              | 33-4 |
| Vaccination contre l'hépatite B                                | 33-5 |
| Références                                                     | 33-5 |

### 34 Infection par le VIH

Christian Aquilina, Roland Viraben

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Primo-infection par le VIH           | 34-2 |
| Néoplasies cutanées                  | 34-3 |
| Lymphomes cutanés                    | 34-4 |
| Cancer anal                          | 34-4 |
| Carcinomes baso- et spinocellulaires | 34-5 |
| Mélanome                             | 34-5 |
| Carcinomes neuro-endocrines          | 34-5 |
| Pathologies inflammatoires           | 34-5 |

|                                                                           |       |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Granulome annulaire et affections granulomateuses</i>                  | 34-5  |
| <i>Dermatoses papuleuses et prurigineuses</i>                             | 34-6  |
| <i>Dermatoses lichénoides</i>                                             | 34-6  |
| <i>Dermatoses bulleuses, maladie de Grover, porphyrie cutanée tardive</i> | 34-6  |
| <i>Lupus érythémateux</i>                                                 | 34-7  |
| <i>Dermatite atopique, dermatites allergiques de contact</i>              | 34-7  |
| <i>Psoriasis, dermatite séborrhéique, pityriasis rubra pilaire</i>        | 34-7  |
| <i>Infections des stades avancés du VIH</i>                               | 34-8  |
| <i>Autres mycoses</i>                                                     | 34-10 |
| <b>Infections sexuellement transmissibles</b>                             | 34-16 |
| <i>Herpès génital</i>                                                     | 34-16 |
| <i>Syphilis</i>                                                           | 34-17 |
| <i>Gonococcie, chancre mou, donovanose lymphogranulome vénérien</i>       | 34-17 |
| <i>Infections à HPV</i>                                                   | 34-17 |
| <b>Références</b>                                                         | 34-17 |

### 35 Exanthèmes et énanthèmes infectieux stéréotypés

*Didier Bessis*

|                                                               |       |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Rougeole</i>                                               | 35-1  |
| <i>Rubéole</i>                                                | 35-2  |
| <i>Exanthème subit</i>                                        | 35-3  |
| <i>Mégalérythème épidémique</i>                               | 35-3  |
| <i>Syndrome papulo-purpurique en « gants et chaussettes »</i> | 35-4  |
| <i>Pityriasis rosé de Gibert</i>                              | 35-5  |
| <i>Exanthème unilatéral latérothoracique</i>                  | 35-5  |
| <i>Syndrome de Gianotti-Crosti</i>                            | 35-6  |
| <i>Pseudoangiomatose éruptive</i>                             | 35-8  |
| <i>Syndrome pieds-mains-bouche</i>                            | 35-9  |
| <i>Papillite linguale éruptive</i>                            | 35-10 |
| <i>Herpangine</i>                                             | 35-10 |
| <b>Références</b>                                             | 35-10 |

### 36 Infection par le rétrovirus humain oncogène HTLV-1

*Antoine Mahé, Antoine Gessain*

|                                                              |       |
|--------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Aspects épidémiologiques</b>                              | 36-1  |
| <i>Répartition géographique et épidémiologie descriptive</i> | 36-1  |
| <i>Épidémiologie moléculaire et variabilité génétique</i>    | 36-2  |
| <b>Aspects virologiques</b>                                  | 36-3  |
| <b>Pathologies associées au HTLV-1</b>                       | 36-4  |
| <b>Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL)</b>                 | 36-4  |
| <i>Formes cliniques</i>                                      | 36-4  |
| <i>Diagnostic</i>                                            | 36-7  |
| <i>Physiopathologie</i>                                      | 36-7  |
| <i>Pronostic et traitement</i>                               | 36-8  |
| <b>Infective dermatitis</b>                                  | 36-9  |
| <i>Manifestations cliniques et biologiques</i>               | 36-9  |
| <i>Diagnostic</i>                                            | 36-10 |
| <i>Physiopathologie</i>                                      | 36-10 |
| <i>Pronostic et traitement</i>                               | 36-10 |
| <b>Gale croûteuse</b>                                        | 36-11 |
| <b>Autres manifestations cutanées spécifiques signalées</b>  | 36-11 |
| <b>Autres affections associées à l'HTLV-1</b>                | 36-11 |
| <b>Conclusion</b>                                            | 36-11 |
| <b>Références</b>                                            | 36-12 |

### 37 Infections fongiques systémiques

*Jacqueline Chevrant-Breton, Sylviane Chevrier*

|                                                               |      |
|---------------------------------------------------------------|------|
| <b>Classification des mycoses pathogènes et opportunistes</b> | 37-2 |
| <i>Moisissures à filaments septés</i>                         | 37-3 |

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| Moisissures à filaments aseptés                          | 37-3 |
| Formes cliniques des mycoses systémiques                 | 37-3 |
| Candidoses                                               | 37-4 |
| Aspergillose                                             | 37-4 |
| Cryptococcose                                            | 37-5 |
| Mucormycose                                              | 37-5 |
| Fusarioses                                               | 37-5 |
| Trichosporonoses                                         | 37-6 |
| Malessezia                                               | 37-6 |
| Autres agents fongiques opportunistes                    | 37-6 |
| Mycoses tropicales d'importation à champignons dimorphes | 37-7 |
| Pénicilliose                                             | 37-7 |
| Histoplasmoses                                           | 37-7 |
| Blastomycose                                             | 37-8 |
| Coccidioidomycose due à Coccidioides immitis             | 37-8 |
| Paracoccidioidomycose                                    | 37-8 |
| Sporotrichose                                            | 37-9 |
| Références                                               | 37-9 |

### **38 Infections sexuellement transmissibles : syphilis, urétrites et condylomes**

David Farhi, Nicolas Dupin

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| Syphilis                       | 38-1  |
| Microbiologie                  | 38-1  |
| Épidémiologie                  | 38-1  |
| Diagnostic                     | 38-3  |
| Syphilis congénitale           | 38-5  |
| Prise en charge de la syphilis | 38-6  |
| Urétrites                      | 38-7  |
| Épidémiologie                  | 38-7  |
| Diagnostic                     | 38-8  |
| Traitement                     | 38-8  |
| Condylomes anogénitaux         | 38-9  |
| Microbiologie                  | 38-9  |
| Épidémiologie                  | 38-10 |
| Diagnostic                     | 38-10 |
| Traitement                     | 38-12 |
| Conclusion                     | 38-12 |
| Références                     | 38-12 |

### **39 Leishmanioses cutanées**

Jean-Pierre Dedet

|                                            |       |
|--------------------------------------------|-------|
| Parasite et cycle naturel                  | 39-1  |
| Parasite                                   | 39-1  |
| Vecteur                                    | 39-2  |
| Réservoir                                  | 39-2  |
| Cycle                                      | 39-2  |
| Répartition géographique                   | 39-2  |
| Étiopathogénie                             | 39-4  |
| Tropisme des espèces leishmaniennes        | 39-4  |
| Statut immunitaire du sujet infecté        | 39-5  |
| Expression clinique et réponse immunitaire | 39-5  |
| Clinique                                   | 39-5  |
| Évolution                                  | 39-7  |
| Diagnostic                                 | 39-10 |
| Prélèvement                                | 39-10 |
| Frottis                                    | 39-10 |
| Culture                                    | 39-10 |
| Anatomopathologie                          | 39-11 |
| Diagnostic moléculaire                     | 39-11 |



- Traitement 39-11
  - Produits disponibles* 39-11
- Indications 39-16
  - Leishmaniose cutanée localisée* 39-16
  - Leishmaniose cutanée diffuse* 39-17
  - Leishmaniose cutanéomuqueuse* 39-17
- Références 39-17

## 40 Dermatologie du voyageur et du migrant au retour des tropiques

*Jean-Jacques Morand*

- Affections prurigineuses 40-1
- Éruption fébrile 40-4
- Infections sexuellement transmissibles 40-6
- Affections non prurigineuses, non fébriles (en dehors des IST) 40-8
- Références 40-10

## 41 Envenimations et blessures animales

*Jean-Jacques Morand*

- Morsures de chiens 41-1
- Griffures ou morsures de chat 41-2
- Morsures de rongeurs 41-3
- Envenimations par les serpents 41-3
- Syndrome vipérin 41-4
- Syndrome cobraïque 41-5
- Envenimations par les scorpions 41-5
- Envenimations par les araignées 41-5
- Piqûres d'hyménoptères 41-6
- Piqûres ou morsures par divers arthropodes 41-7
  - Tiques* 41-7
  - Fourmis* 41-7
  - Lépidoptères* 41-7
  - Myriapodes* 41-8
  - Moustiques, phlébotomes, mouches, myiases, taon, poux, puces, puces chique, blattes, punaises...* 41-8
- Envenimations ou blessures par les animaux aquatiques 41-8
- Conclusion 41-12
- Références 41-12

# MALADIES MÉTABOLIQUES

## 42 Maladies métaboliques héréditaires

*Jacqueline Chevrant-Breton, Didier Bessis*

- Classification et démarche diagnostique 42-2
- Maladies des acides aminés 42-2
  - Phénylcétonurie* 42-4
  - Syndrome de Richner-Hanhart* 42-4
  - Alcaptonurie* 42-5
  - Homocystinurie classique* 42-6
  - Déficits enzymatiques du cycle de l'urée* 42-6
  - Aminoaciduries organiques* 42-7
  - Hypoprolinémie* 42-7
  - Déficit en sérine* 42-7
- Maladie des peptides 42-7
  - Déficit en prolidase* 42-7
  - Triméthylaminurie* 42-8
  - Déficit en 3-diméthylglycine déshydrogénase* 42-8
- Maladies du transport membranaire 42-8
  - Déficit en  $\alpha$ -1 antitrypsine* 42-8

|                                                        |       |
|--------------------------------------------------------|-------|
| <i>Maladie de Hartnup</i>                              | 42-9  |
| Vitamines                                              | 42-9  |
| <i>Biotine</i>                                         | 42-9  |
| <i>Vitamine D</i>                                      | 42-10 |
| Métaux                                                 | 42-10 |
| <i>Fer</i>                                             | 42-10 |
| <i>Cuivre</i>                                          | 42-10 |
| <i>Zinc</i>                                            | 42-12 |
| Maladies du métabolisme des purines et des pyrimidines | 42-13 |
| <i>Syndrome de Lesch-Nyhan</i>                         | 42-13 |
| <i>Déficit en adénosine désaminase (ADA)</i>           | 42-13 |
| <i>Déficit en purine nucléoside phosphorylase</i>      | 42-14 |
| Métabolisme du complément                              | 42-15 |
| <i>Angio-œdème héréditaire</i>                         | 42-15 |
| <i>Autres fractions du complément</i>                  | 42-16 |
| Désordres mitochondriaux                               | 42-16 |
| <i>Cytopathies mitochondriales</i>                     | 42-16 |
| <i>Syndrome de Sjögren-Larsson</i>                     | 42-16 |
| Hémoglobinopathies et anémies hémolytiques             | 42-16 |
| <i>Drépanocytose</i>                                   | 42-16 |
| <i>Thalassémies</i>                                    | 42-17 |
| <i>Sphérocytose héréditaire</i>                        | 42-17 |
| Maladies plaquettaires                                 | 42-18 |
| <i>Syndrome de Wiskott-Aldrich</i>                     | 42-18 |
| <i>Syndrome de Hermansky-Pudlak</i>                    | 42-18 |
| <i>Maladie de Chediak-Higashi</i>                      | 42-18 |
| Maladies peroxysomales                                 | 42-18 |
| <i>Adrénoleucodystrophie</i>                           | 42-18 |
| <i>Maladie de Refsum de l'adulte</i>                   | 42-19 |
| <i>Hyperoxalurie primitive de type 1</i>               | 42-19 |
| <i>Acatalasémie</i>                                    | 42-19 |
| Maladies du métabolisme lipidique                      | 42-19 |
| <i>Dyslipidémies</i>                                   | 42-19 |
| <i>Maladies de la synthèse du cholestérol endogène</i> | 42-20 |
| <i>Syndrome de Dorfman-Chanarin</i>                    | 42-21 |
| <i>Déficit en stéroïde sulfatase</i>                   | 42-21 |
| Déficits de la glycosylation                           | 42-22 |
| <i>Syndromes CDG</i>                                   | 42-22 |
| <i>Déficits de l'O-glycosylation</i>                   | 42-22 |
| Maladies lysosomales                                   | 42-22 |
| <i>Mucopolysaccharidoses</i>                           | 42-22 |
| <i>Sphingolipidoses</i>                                | 42-23 |
| <i>Lipogranulomatose de Farber</i>                     | 42-26 |
| <i>Gangliosidose à GM1 de l'adulte</i>                 | 42-26 |
| <i>Maladie de Gaucher</i>                              | 42-26 |
| <i>Glycoprotéinoses</i>                                | 42-26 |
| <i>Cystinose infantile</i>                             | 42-27 |
| Protéinose lipoïde                                     | 42-28 |
| Références                                             | 42-29 |

## 43 Porphyries cutanées

*Didier Bessis, Myriam Marque, Olivier Dereure*

|                                          |      |
|------------------------------------------|------|
| Classification des porphyries            | 43-2 |
| Porphyrie cutanée tardive                | 43-2 |
| <i>Épidémiologie</i>                     | 43-2 |
| <i>Classification physiopathogénique</i> | 43-2 |
| <i>Facteurs étiopathogéniques</i>        | 43-4 |
| <i>Aspects cliniques</i>                 | 43-5 |

- Histologie* 43-6
- Diagnostic différentiel* 43-6
- Diagnostic biologique* 43-7
- Associations pathologiques* 43-8
- Traitement* 43-8
- Autres porphyries non aiguës 43-10
  - Protoporphyririe érythropoïétique* 43-10
  - Porphyrie érythropoïétique congénitale* 43-11
- Porphyries aiguës 43-12
  - Porphyrie variegata* 43-13
  - Coproporphyririe héréditaire* 43-13
- Références 43-13

## 44 Mucinoses cutanées

*Franco Rongioletti, Alfredo Reborá*

- Classification 44-1
- Mucinoses primaires inflammatoires ou dégénératives 44-2
  - Mucinoses dermiques* 44-2
  - Mucinoses folliculaires* 44-10
- Mucinoses primaires (spécifiques) hamartomateuses/néoplasiques 44-11
  - Hamartome (naevi) mucineux* 44-11
  - (Angio)myxome* 44-11
- Références 44-12

## 45 Xanthomatoses

*Henri Adamski*

- Aspects cliniques 45-1
  - Xanthélasma ou xanthomes palpébraux* 45-1
  - Xanthochromie striée palmaire* 45-1
  - Xanthomes plans* 45-2
  - Xanthomes éruptifs* 45-2
  - Xanthomes tubéreux* 45-2
  - Xanthomes tendineux* 45-2
- Aspect anatomopathologique 45-2
- Étiologies 45-3
- Xanthomatoses avec dyslipoprotéïnémie familiale 45-3
  - Hyperchylomicronémie (type I)* 45-3
  - Hypercholestérolémie (type IIa)* 45-3
  - Hyperlipidémies mixtes (types IIb et III)* 45-4
  - Hypertriglycéridémie de type IV* 45-4
  - Hypertriglycéridémie combinée de type V* 45-4
  - Dyslipoprotéïnémie primitive avec accumulation de stérols anormaux* 45-4
- Xanthomatoses avec dyslipoprotéïnémie secondaire 45-5
  - Endocrinopathies* 45-5
  - Cholestases* 45-5
  - Syndrome néphrotique* 45-5
  - Intoxication alcoolique* 45-5
  - Origine médicamenteuse* 45-5
  - Autres causes* 45-5
- Xanthomatoses normolipidémiques 45-5
  - Xanthomatoses secondaires ou épiphénomènes* 45-5
  - Xanthogranulome nécrobiotique* 45-5
  - Xanthoma disseminatum de Montgomery* 45-6
  - Xanthomes plans diffus* 45-7
  - Xanthogranulome juvénile* 45-7
  - Xanthome papuleux* 45-8
  - Xanthome verruciforme* 45-8
- Traitement 45-8
  - Traitement local des xanthomes* 45-8



*Prise en charge d'une hyperlipidémie* 45-8  
Références 45-8

## **46 Calcinoses et ossifications cutanées**

*Bernard Cribier*

Calcinoses cutanées 46-1  
*Classification. Physiopathologie* 46-1  
*Calcinoses exogènes ou par altérations tissulaires localisées* 46-2  
*Calcinoses des maladies systémiques* 46-2  
*Calcinoses associées à des anomalies du métabolisme phosphocalcique* 46-3  
*Calcinoses idopathiques* 46-5  
Ossification et ostéomes cutanés 46-6  
*Ostéomes primitifs de la peau (osteoma cutis)* 46-6  
*Ostéomes secondaires* 46-6  
Références 46-7

# **TOXICOLOGIE**

## **47 Toxicomanies**

*Pascal Del Giudice*

Drogues utilisées 47-1  
Technique d'injection 47-1  
Complications dermatologiques aiguës au site d'injection 47-2  
*Marques d'injection* 47-2  
*Infections cutanées* 47-2  
*Ulcérations cutanées et nécroses* 47-3  
*Faux anévrismes et anévrismes mycotiques* 47-3  
*Thrombophlébite* 47-3  
*Injection intra-artérielle directe* 47-4  
Complications dermatologiques tardives au site d'injection 47-4  
*Hyperpigmentation* 47-4  
*Cicatrices* 47-4  
*Tatouages* 47-4  
*Insuffisance veineuse et ulcères* 47-4  
*Nodules cutanés, panniculites, scléroses cutanées et ulcères* 47-5  
*Ischémies périphériques et syndrome de Raynaud* 47-5  
Complications selon le site d'injection 47-5  
*Mains* 47-5  
*Autres localisations* 47-5  
Réactions allergiques 47-6  
Localisations cutanées d'infection systémique 47-6  
Manifestations toxiques 47-6  
Manifestations psychiatriques 47-6  
Références 47-6

## **48 Intoxications chimiques**

*Nadia Raison-Peyron*

Tabac 48-1  
*Impact du tabac sur les glandes sébacées* 48-1  
*Vieillissement cutané extrinsèque* 48-1  
*Phanères* 48-2  
*Cancers cutanés et lésions précancéreuses* 48-2  
*Psoriasis* 48-2  
*Pustuloses palmo-plantaires* 48-3  
*Eczéma* 48-3  
Cannabis 48-3  
Alcool 48-3  
*Manifestations dermatologiques liées à l'alcoolisme chronique* 48-4

|                                                              |      |
|--------------------------------------------------------------|------|
| <i>Maladies avec expression cutanée induite par l'alcool</i> | 48-5 |
| <i>Aggravation de dermatoses préexistantes</i>               | 48-6 |
| Mercure                                                      | 48-6 |
| <i>Acrodynie</i>                                             | 48-7 |
| <i>Érythème mercuriel</i>                                    | 48-7 |
| Dioxine                                                      | 48-7 |
| Arsenic                                                      | 48-8 |
| Conclusion                                                   | 48-9 |
| Références                                                   | 48-9 |

Table des figures

Liste des tableaux

Table des encadrés

Index