

Peau et système nerveux : amis ou ennemis ?

Skin and nervous system: friends or foes?



**Pr Sophie
Dupont**



Unité d'épilepsie et de réhabilitation, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP; centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), UPMC-UMR 7225 CNRS-UMRS 975 Inserm; université Paris-Sorbonne, Paris.

À l'origine était le tissu ectodermique qui, sous l'influence de l'induction neurale, va diverger en 2 lignages : l'ectoderme de surface, précurseur de l'épiderme, et le neurectoderme à l'origine du système nerveux. Cette découverte, Martin Catala nous le rappelle dans son article érudit sur les relations embryologiques entre peau et système nerveux, vaudra à Hans Spemann d'être récompensé par le prix Nobel en 1935. À noter (petite remarque féministe) qu'Hilde Pröscholdt, dont le travail de thèse réalisé dans le laboratoire de Hans Spemann est à l'origine de cette découverte, n'y sera pas associée, même à titre posthume. En dehors de la période embryonnaire, systèmes dermatologiques et nerveux continuent à communiquer : ainsi les cellules de Merkel, présentes dans l'épiderme, communiquent-elles avec des fibres nerveuses A β par l'intermédiaire de synapses chimiques pour former des mécanorécepteurs à bas seuil d'activation (article de Matthieu Talagas). Il est donc désormais établi que des cellules épidermiques peuvent avoir un rôle sensoriel, et même probablement médier des phénomènes d'allodynie et de prurit.

Ce lointain lignage commun et ces découvertes cellulaires récentes nous ont conduits à ce très beau dossier consacré aux regards croisés entre neurologie et dermatologie.

Regards croisés à bien des égards : la peau comme point de départ de diagnostics neurologiques (*Xeroderma Pigmentosum*, sclérose tubéreuse de Bourneville, Sturge-Weber, neurofibromatose, etc.), la peau cible malheureuse de certains médicaments utilisés en neurologie (nouveaux traitements de la SEP (article de Mathieu Mossad et Élisabeth Maillart), médicaments antiépileptiques (article de Louis Cousyn)). Le croisement ne s'arrête pas là : certaines maladies neurologiques peuvent induire des maladies dermatologiques, comme c'est le cas de la maladie d'Alzheimer et de la pemphigoïde bulleuse, dont l'association n'est pas fortuite. Le mécanisme putatif est un phénomène de rupture de la tolérance du à la dégénérescence neuronale et à la destruction du tissu cérébral observées dans la maladie d'Alzheimer (article de François-Xavier Blanchet et al.). C'est également le cas des neuropathies, notamment à petites fibres (articles de Laurent Misery et al.), qui vont entraîner une dégénérescence des terminaisons nerveuses cutanées. Et à l'inverse, certains virus à tropisme cutané vont induire des maladies neurologiques graves comme la méningoencéphalite herpétique (article de Valérie Pourcher et Thomas Samoyeau).

Un immense merci à tous les rédacteurs de ce dossier, dermatologues et neurologues ! Un merci spécifique et chaleureux à Vincent Descamps : ce fut une belle rencontre !

S. Dupont déclare avoir des liens d'intérêts avec Angelini Pharma, Bial, Eisai, Jazz Pharmaceuticals et Sanofi.

Étude démographique de la prévalence de l'épilepsie en France

La prévalence exacte de l'épilepsie est variable selon les pays, dépendant en particulier de facteurs socioéconomiques. Cette étude s'est attachée à décrire la prévalence de l'épilepsie en France en se fondant sur les données du Système national des données de santé (SNDS) recueillies au début de l'année 2020, qui couvre la quasi-totalité des résidents français (67 millions de personnes au 01 janvier 2020). À cette date, 685 122 patients épileptiques ont été identifiés, ce qui correspond à une prévalence de 10,2 pour 1 000 (IC₉₅: 10,1-10,2). La prévalence globale était identique entre hommes et femmes. Elle augmentait progressivement avec l'âge, avec un pic à partir de la tranche d'âge 65-69 ans chez les hommes, alors que ce pic était un peu plus tardif chez les femmes, à partir de la tranche d'âge 75-80 ans. Concernant la répartition géographique, la prévalence était plus importante dans les départements du nord de la France (correspondant à la région Hauts-de-France), ainsi que dans les départements situés dans la diagonale allant du nord-est vers le sud-ouest (la "diagonale du vide"), et dans les départements d'outre-mer (à l'exception de la Guyane). La prévalence de l'épilepsie était inversement corrélée avec le niveau socioéconomique, avec un excès de prévalence de l'épilepsie de 42 % observé dans le quintile ayant le niveau socioéconomique le plus bas en comparaison avec celui ayant le niveau le plus élevé.

B. Herlin, Paris.

Conséquences de l'épilepsie avant son diagnostic sur la conduite automobile

Chez un patient souffrant d'épilepsie, la survenue d'une crise d'épilepsie au volant est un risque redouté aux conséquences potentiellement dramatiques, ce qui entraîne des restrictions légales à la conduite automobile pour ces patients dans de nombreux pays, dont la France. Le but de cette étude était d'évaluer le risque de survenue d'une crise d'épilepsie au volant avant le diagnostic de la maladie ainsi que son impact, en se basant sur les données de la cohorte internationale Human Epilepsy Project. Cette cohorte a inclus 447 patients ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Parmi eux, 23 (soit 5,1 %) ont rapporté avoir eu par le passé, avant le diagnostic de l'épilepsie, une crise au volant. Celle-ci était la 1^{re} crise d'épilepsie de leur vie pour 6 d'entre eux, et 7 ont rapporté avoir eu plus d'une crise au volant. Ces crises au volant ont été responsables au total de 19 accidents de la route. La durée entre la survenue de la 1^{re} crise d'épilepsie et de la 1^{re} crise au volant était variable, avec une médiane de 304 jours. La durée médiane entre la survenue de la 1^{re} crise au volant et le diagnostic de l'épilepsie était de 64 jours. Les facteurs associés au risque de survenue d'une crise au volant étaient la présence d'un emploi (risque relatif RR: 3,95; p = 0,03) et une épilepsie avec des crises non motrices (RR: 4,79; p = 0,02).

B. Herlin, Paris.

B. Herlin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ces articles.

Commentaire

L'augmentation de la prévalence de l'épilepsie avec l'âge, plus précoce chez les hommes que chez les femmes, est observée dans de nombreuses études épidémiologiques menées dans d'autres pays, et elle est en particulier associée aux comorbidités cérébrovasculaires. La prévalence mesurée ici, qui ne concerne que les patients traités, est une des plus élevées rapportée dans les pays développés, et la méthodologie employée entraîne un risque de sous-estimation plutôt que de surestimation de cette mesure, ce qui conforte la nécessité d'une bonne organisation de la prise en charge de l'épilepsie dans notre pays.

Référence bibliographique

Coste J et al. Prevalence, demographic and spatial distribution of treated epilepsy in France in 2020: a study based on the French national health data system. *J Neurol* 2024;271(1):519-25.

Commentaire

Cette étude repose sur une auto-évaluation par les patients de la survenue antérieure de crises au volant, ce qui entraîne un risque important de sous-déclaration. Cependant, la survenue de crises au volant chez 5 % des patients avant leur diagnostic est loin d'être négligeable. Cela démontre l'importance de réduire au maximum le délai avant le diagnostic de l'épilepsie, en particulier dans le cas de crises non motrices où ce délai est le plus long, afin de limiter le plus possible ce risque et ses conséquences.

Référence bibliographique

Bases B et al.; Human Epilepsy Project. Impact of seizures while driving prior to diagnosis in people with focal epilepsy: motor vehicle accidents and time to diagnosis. *Neurology* 2023;101(13):e1370-e1375.

Risque de lésions du col de l'utérus liées à l'HPV chez des patientes australiennes atteintes de SEP sous traitement immunosuppresseur

Il s'agit d'une étude australienne multicentrique de cohorte rétrospective sur des données collectées de 1998 à 2009 à partir du registre MSBase, en lien avec le registre des programmes de vaccination contre l'HPV et le registre d'anomalies cytologiques du col de l'utérus. L'objectif principal était la détection d'une anomalie du col de l'utérus cytologique ou histologique. Des analyses de survie ont été utilisées pour évaluer le délai à la détection d'anomalies du col de l'utérus sur des frottis de dépistage. Des modèles statistiques plus complexes ont été réalisés pour déterminer le délai et l'ampleur de l'association des traitements avec le risque d'anomalies. Les traitements modérément ou hautement actifs étaient les suivants : fingolimod, cladribine, diméthylfumarate, natalizumab, anti-CD20 et alemtuzumab. 248 patientes atteintes de SEP ont été incluses (avec au moins 1 frottis anormal après le début de la SEP alors que le frottis précédent était normal). L'incidence des anomalies du frottis cervical était significativement plus élevée chez les femmes exposées à des traitements modérément ou hautement actifs par rapport aux femmes non exposées (36,6 pour 1 000 patientes-année (IC₉₅ : 21,7-51,6) versus 10,2 pour 1 000 patientes-année (IC₉₅ : 5,5-14,9 ; p < 0,001). L'exposition à des traitements modérément ou hautement actifs était associée à un risque près de 4 fois supérieur de développer des anomalies du col de l'utérus (HR : 3,79 ; IC₉₅ : 2,02-7,08 ; p < 0,001). Ce risque restait identique, après ajustement sur le statut vaccinal HPV, le tabagisme, l'utilisation d'une contraception hormonale orale et le statut socioéconomique.

E. Maillart, Paris.

Australie toujours : un effet collatéral du confinement ?

Le taux de séroconversion JCV dans la population générale est de 1 % par an, mais il est plus élevé chez les patients atteints de SEP traités par natalizumab (entre 4 et 12,7 % selon les études). Le confinement en Australie a été un des plus stricts lors de la pandémie de Covid-19. Il s'agit d'une étude australienne rétrospective visant à comparer le taux de séroconversion JCV chez les patients SEP traités par natalizumab à l'hôpital de Melbourne pendant 2 périodes : du 1^{er} février 2012 au 1^{er} février 2017 (cohorte "pré-Covid-19") et du 1^{er} avril 2020 au 12 octobre 2022 (cohorte "Covid-19") [1]. La cohorte pré-Covid-19 comportait 128 patients, soit 275,4 patients-année d'exposition au natalizumab. La cohorte Covid-19 comportait 214 patients, soit 450,2 patients-année d'exposition au natalizumab. Dans la cohorte pré-Covid-19, 25 (19,53 %) patients ont séroconverti pour le JCV, pour une durée d'observation moyenne de 2,15 années : le taux de séroconversion annuel était de 9,08 %. Dans la cohorte Covid-19, 9 (4,21 %) ont séroconverti, pour une durée d'observation moyenne de 2,09 années, soit un taux de séroconversion de 2,01 %. Le taux de séroconversion pendant la période pré-Covid-19 était 4,7 fois plus élevé que durant la période Covid-19 (IC₉₅ : 2,96-7,45 ; p < 0,0001). Le seul facteur identifié était le sexe, avec un risque 2 fois plus élevé chez les hommes. La durée d'exposition au natalizumab n'était pas associée au taux de séroconversion.

E. Maillart, Paris.

E. Maillart déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ces articles.

Commentaire

Il est important de proposer un dépistage régulier des lésions du col de l'utérus aux patientes atteintes de SEP sous traitements immunoactifs. On notera que, dans cette étude, seules 14,5 % des patientes avaient reçu au moins 1 injection de vaccin contre l'HPV. Ainsi, il est indispensable de poursuivre les efforts de vaccination contre l'HPV chez les adolescents et de discuter la vaccination avant la mise en place de certains traitements immunoactifs comme le fingolimod.

Référence bibliographique

Bridge F et al. Risk of cervical abnormalities for women with multiple sclerosis treated with moderate-efficacy and high-efficacy disease-modifying therapies. *Neurology* 2024;102(4):e208059.

Commentaire

Une étude israélienne [2] n'a pas retrouvé de modification du taux de séroconversion durant la pandémie de Covid-19 (0,04 % en pré-Covid versus 0,12 % durant l'épidémie ; p = 0,2714). Cependant, cette étude portait sur un plus petit effectif (n = 96), avec un taux de séroconversion JCV bien plus faible qu'habituellement observé. Des lavages de mains fréquents et l'utilisation de masques dans des endroits fréquentés sont des mesures simples et acceptables qui pourraient permettre de limiter la séroconversion JCV et de poursuivre plus longtemps le natalizumab.

Références bibliographiques

- Dwyer C et al. Rates of John Cunningham virus seroconversion greatly reduced in natalizumab-treated patients during Covid-19-related lockdowns. *Eur J Neurol* 2024;31(1):e16059.
- Vigiser I et al. JCV seroconversion rate during the SARS COVID-19 pandemic. *Mult Scler Relat Disord* 2022;68:104244.

Traitement par EPO recombinante dans la maladie d'Alzheimer

Cette étude est un essai de phase II-III contrôlé, randomisé, en double aveugle, visant à évaluer l'effet et la tolérance de neuroEPO plus, une érythropoïétine (EPO) recombinante sans activité érythropoïétique, dans la maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée. 170 patients présentant un diagnostic de MA posé sur des critères cliniques (âge \geq 50 ans) ont été inclus et ont reçu par voie intranasale neuroEPO plus à 0,5 (n = 57) ou 1 mg (n = 56), ou un placebo (n = 57) 3 fois par semaine pendant 48 semaines. Le critère principal de jugement était la modification du score obtenu à la *Alzheimer's Disease Assessment Scale 11 items* (ADAS-cog11) à 48 semaines. Les critères secondaires de jugement étaient la *Clinician Interview-Based Impression of Change Incorporating Caregiver Information* (CIBIC+), la *Global Deterioration Scale* (GDS), la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), les *Activities of Daily Living Scales* (ADL), la perfusion cérébrale mesurée en *single-photon emission computed tomography* (SPECT) (chez 28 patients), et l'évolution du volume hippocampique mesuré en IRM (chez 98 patients). Un effet significatif dans le groupe traité a été constaté concernant le critère principal de jugement, avec une différence de 7 (dose de 0,5 mg) et 8 points sur 70 (dose de 1 mg) par rapport au placebo ($p < 0,001$), ainsi que pour les critères secondaires (CIBIC+, GDS, MoCA, NPI, et perfusion cérébrale dans la région temporopariétale). Le traitement était par ailleurs bien toléré.

J. Lagarde, Paris.

Biomarqueurs plasmatiques dans les essais thérapeutiques contre la MA

Cette étude visait à évaluer au sein de la cohorte suédoise BioFINDER-2 (912 participants inclus) la capacité des biomarqueurs plasmatiques (tau phosphorylée 181 (ptau181), ptau217, ptau231, portion N-terminale de la protéine tau, *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), chaîne légère des neurofilaments (NFL)) à détecter la présence des pathologies amyloïdes (évaluée par la TEP amyloïde chez 506 patients ou par le ratio A β 42/A β 40 dans le liquide céphalorachidien (LCR) chez 406 patients) et tau (évaluée par la TEP tau) en vue de sélectionner les patients éligibles à une immunothérapie anti-amyloïde. ptau217 était le plus fortement associée à la pathologie amyloïde (ASC = 0,94). La définition de 2 *cut-off* afin d'isoler les patients dont le dosage était douteux (environ 17 % des cas) et chez lesquels le recours à la TEP ou au dosage des biomarqueurs du LCR était nécessaire, a permis de détecter les patients amyloïdes positifs avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 86 %. ptau217 était aussi en mesure de distinguer parmi les patients amyloïdes positifs ceux présentant une charge tau basse ou intermédiaire de ceux présentant une charge tau élevée (ASC = 0,92). Il a été estimé que ce dosage, en fixant un taux de faux-négatifs inférieur à 10 % (à ajuster le cas échéant en fonction de l'accessibilité à la TEP tau), pourrait permettre d'éviter la réalisation de 56,9 % de TEP tau. L'idée serait de limiter cet examen à un rôle de confirmation chez les patients dont la ptau217 plasmatique est en faveur d'une charge tau élevée, qui constitue un critère d'exclusion dans certains essais cliniques, du fait d'une moindre efficacité des traitements anti-amyloïdes chez ces patients.

J. Lagarde, Paris.

Commentaire

De nombreuses pistes thérapeutiques à visée curative sont à l'étude dans la MA, dont un certain nombre ne visent pas directement les pathologies amyloïde et tau. Les cibles les plus explorées dans ce cadre sont la neuroinflammation et la neuroprotection (survie neuronale, stress oxydatif, fonction mitochondriale, hyperexcitabilité neuronale, neurogenèse, etc.). L'EPO a des effets sur l'apoptose, le stress oxydatif et la neuroinflammation, son administration par voie intranasale sous une forme recombinante semblant limiter les risques d'effets indésirables inhérents à ce type de molécule, tout en atteignant apparemment sa cible. Sans constituer une preuve irréfutable d'efficacité, cette étude propose une piste intéressante, qui devra être approfondie dans des études de plus grande ampleur, avec des critères de sélection des patients plus précis. Ce type d'approche ciblant des processus pathologiques autres qu'amyloïde et tau est nécessaire, car il apparaît clairement que d'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la maladie et en modulent très probablement l'expression clinique. Des combinaisons de traitements pourraient à terme voir le jour, associant un traitement anti-amyloïde et/ou anti-tau à d'autres molécules ciblant par exemple la neuroinflammation ou ayant des propriétés neuroprotectrices.

Référence bibliographique

Sosa S et al. NeuroEPO plus (NeuralCIM®) in mild-to-moderate Alzheimer's clinical syndrome: the ATHENEA randomized clinical trial. *Alzheimers Res Ther* 2023;15(1):215.

Commentaire

La sélection des patients pour les essais thérapeutiques est un enjeu crucial, qui nécessite à la fois de s'assurer de la présence d'une MA, en particulier d'une amyloïdopathie, mais aussi, pour les traitements anti-amyloïdes actuels, de cibler des patients dont la pathologie tau n'est pas trop prononcée afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque. Ces objectifs peuvent être atteints par l'imagerie TEP et les biomarqueurs du LCR, qui sont cependant des outils coûteux et/ou invasifs. Cet article vise à développer une stratégie reposant sur des marqueurs plasmatiques, qui pourraient être plus simple en pratique clinique, en réservant les examens invasifs à un nombre limité de patients. Elle suppose cependant d'assumer le risque potentiel de traiter des patients ne présentant pas de lésion tau détectable, dont les troubles cognitifs peuvent certes être en lien avec une MA très débutante, mais aussi avoir une autre cause principale dans le cadre d'une copathologie. Il sera sans doute utile de combiner ptau217 à d'autres marqueurs plasmatiques reflétant plus directement la pathologie tau et fournissant des informations plus proches de celles apportées par la TEP tau. Par ailleurs, ces marqueurs plasmatiques nécessitent encore un travail important de validation et d'harmonisation avant une éventuelle utilisation à grande échelle en soins courants.

Référence bibliographique

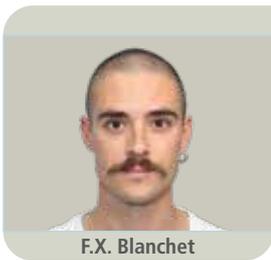
Mattsson-Carlgrén N et al. Plasma biomarker strategy for selecting patients with Alzheimer disease for anti-amyloid immunotherapies. *JAMA Neurol* 2024;81(1):69-78.

J. Lagarde déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ces articles.

Pemphigoïde bulleuse et troubles neurocognitifs : un lien fort en cours d'exploration

*Bullous pemphigoid and neurocognitive disorders:
a strong link currently being explored*

F.X. Blanchet¹, L. Tommasi², F. Mouton-Liger³, S. Grootenboer-Mignot⁴, L. Deschamps⁵,
V. Descamps¹



Dermatose bulleuse du sujet âgé, la pemphigoïde bulleuse (PB) est caractérisée par la présence de bulles tendues sur plaques érythémateuses. La PB est cliniquement et épidémiologiquement souvent associée à des maladies neurodégénératives.

La pemphigoïde : une présentation clinique à savoir reconnaître

Les neurologues et les gériatres peuvent être confrontés au diagnostic de cette maladie bulleuse qui concerne principalement les sujets âgés ayant des troubles neurocognitifs.

La PB est une maladie dont la lésion dermatologique élémentaire prédominante est la bulle. Elle commence avec des placards érythémateux, pru-

rigineux et symétriques (sur les membres, volontiers à la face antéro-interne des cuisses et des bras et au niveau du tronc), sur lesquels apparaissent par la suite des bulles tendues fréquemment hémorragiques (*figure 1*), laissant ensuite place à des érosions [1]. Une atteinte muqueuse sous la forme d'érosions buccales ou génitales est possible. La localisation au niveau de l'extrémité céphalique est plus rare. Chez certains patients, les plaques urticariennes peuvent prédominer, et chez 20 % des patients, aucune bulle n'est retrouvée [2].

Le traitement de la PB repose sur une corticothérapie locale forte par propionate de clobétasol. En cas d'échec, une corticothérapie générale sera proposée, souvent en association avec un immunosuppresseur comme le méthotrexate. D'autres traitements sont en cours d'évaluation (dupilumab, omalizumab) [3].

¹Service de dermatologie, hôpital Bichat, Paris.

²Service de gériatrie aiguë, hôpital René-Muret, Sevran.

³Unité Inserm UMR-S 1144, hôpital Lariboisière, Paris.

⁴Service d'immunologie, hôpital Bichat, Paris.

⁵Service d'anatomopathologie, hôpital Bichat, Paris.



Figure 1. La pemphigoïde bulleuse dans sa présentation classique.

Résumé

La pemphigoïde est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente, caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre 2 protéines de la jonction dermoépidermique (BP180 et BP230). Elle survient préférentiellement chez le sujet âgé, les neurologues et les gériatres peuvent être concernés également : son association clinique et épidémiologique avec certaines maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer notamment, est bien documentée. Les anticorps de la pemphigoïde ont été retrouvés dans le sérum et le liquide cébrospinal de patients Alzheimer, indemnes de pemphigoïde. La rupture de la tolérance due à la dégénérescence neuronale et la destruction du tissu cérébral observées dans la maladie d'Alzheimer pourrait expliquer le développement de la pemphigoïde chez ces patients.

Mots-clés

Maladie bulleuse auto-immune
Pemphigoïde
Troubles neurocognitifs

Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse

La PB est une maladie auto-immune caractérisée par la production d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre les protéines de la jonction dermoépidermique (JDE), qui entraîne une perte de cohésion entre l'épiderme et le derme et la formation de bulles cutanées. La protéine BPAg1, intracellulaire, et BPAg2, transmembranaire, sont des constituants de la JDE (figure 2), qui maintient la cohésion entre l'épiderme et le derme [4]. Il faut noter que la BPAg1 est également appelée BP230 et que la BPAg2 est également appelée BP180 ou collagène 17.

Dans la PB, les Ac se forment contre ces protéines, impliquant une réponse inflammatoire avec une activation des cellules immunitaires, telles que l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) [5, 6]. Ce processus provoque la destruction de la JDE et aboutit à un décollement cutané et à la formation de bulles.

L'anatomopathologie de la biopsie cutanée de la PB révèle la présence d'un décollement sous-épidermique avec des infiltrats inflammatoires

riches en éosinophiles et, en utilisant la technique de l'immunofluorescence directe (IFD), il est retrouvé des dépôts linéaires d'immunoglobulines (IgG) et/ou de composants du complément (C3) le long de la membrane basale de l'épiderme (appelés "lignes de clivage"), caractéristiques de la PB. Le diagnostic de la PB peut être également établi par la détection d'auto-Ac circulants dirigés contre les protéines de la membrane basale BPAg1 et/ou BPAg2 par immunofluorescence indirecte ou par tests ELISA (en utilisant notamment le domaine NC16A comme cible antigénique BPAg2, plus spécifique et sensible, développé récemment) [7-9] (figure 3, p. 12).

Épidémiologie de la pemphigoïde bulleuse

La PB est de loin la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente, affectant les patients dont l'âge moyen se situe entre 75 et 80 ans au diagnostic [10, 11]. D'incidence croissante en Europe, Joly et al. ont réévalué l'incidence de la PB en France par rapport à celle estimée 15 ans auparavant. L'incidence globale

Summary

Bullous pemphigoid is the most common auto-immune blistering disease. It is characterized by the presence of autoantibodies directed against 2 proteins of the dermoepidermal junction (BPAg1 and BPAg2). It tends to occur preferentially in the elderly, and neurologists and geriatricians may also be involved in its diagnosis. Its clinical and epidemiological association with neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease, is well-documented. Antibodies associated with pemphigoid have been found in the serum and cerebrospinal fluid of Alzheimer's patients without pemphigoid. The breakdown of tolerance due to neuronal degeneration and the destruction of brain tissue in Alzheimer's disease could explain the development of pemphigoid in these patients.

Keywords

Autoimmune bullous disease
Pemphigoid
Neurocognitive disorders

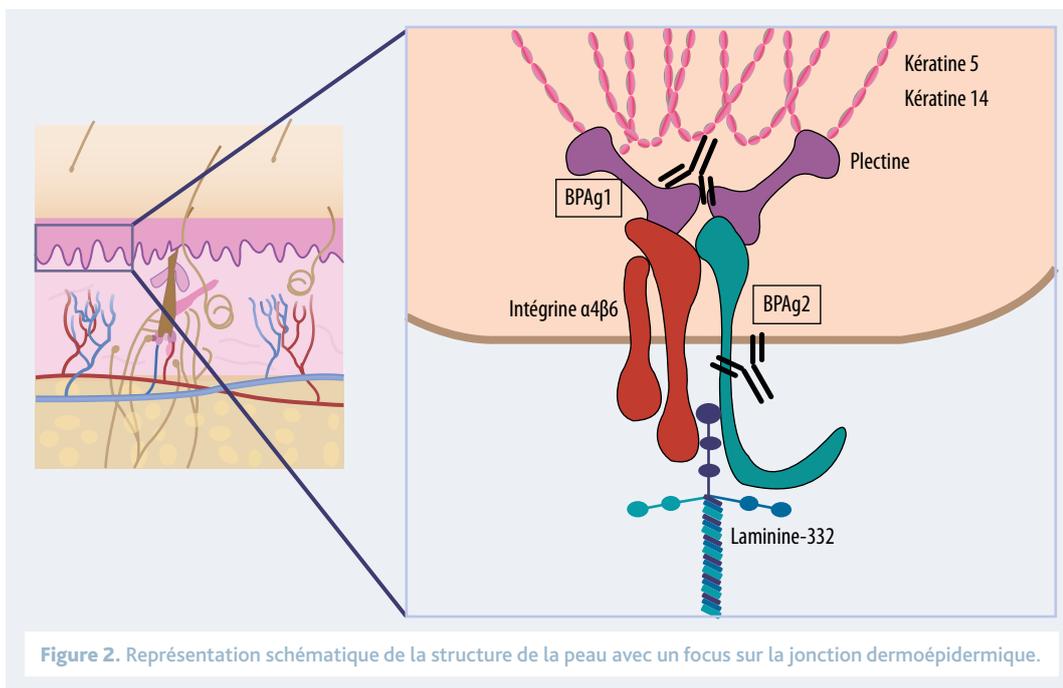


Figure 2. Représentation schématique de la structure de la peau avec un focus sur la jonction dermoépidermique.

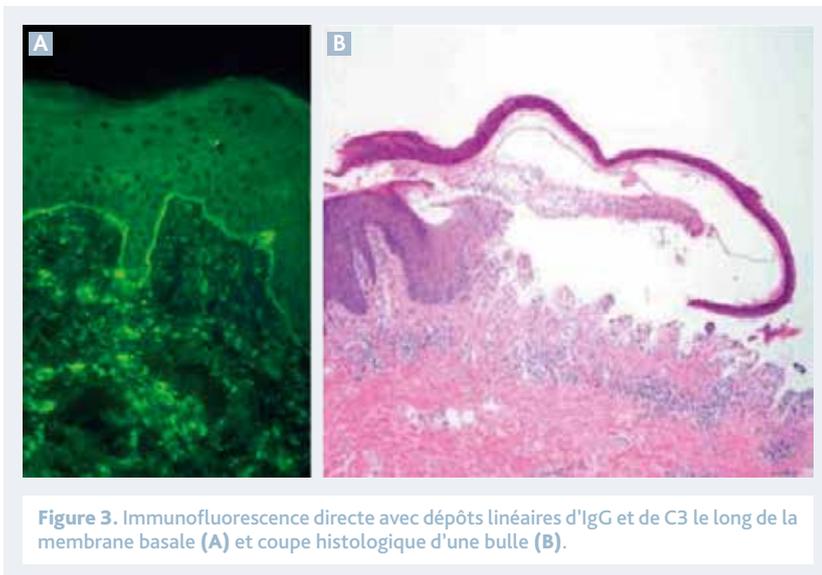


Figure 3. Immunofluorescence directe avec dépôts linéaires d'IgG et de C3 le long de la membrane basale (A) et coupe histologique d'une bulle (B).

estimée était de 21,7 cas par million de personnes par an (IC_{95} : 19,8-23,7), ce qui représente environ 3 fois plus que celle estimée il y a 15 ans [12, 13]. Par ailleurs, l'incidence de la PB a récemment été estimée prospectivement à 19,6 cas par million de personnes par an dans le nord de l'Allemagne [14]. En Europe, l'incidence de la PB était de 162 cas par million d'habitants par an (IC_{95} : 147-177) [7]. L'incidence de la PB est plus élevée chez les patients âgés, et la prévalence des Ac dirigés contre les protéines BP180 et BP230 est faible chez les individus non affectés [15]. Les mécanismes impliqués dans le développement de ces Ac et leur présence en l'absence de PB ne sont pas clairement connus, mais il est intéressant de souligner que les taux de ces Ac ont été retrouvés plus élevés chez des patients atteints de troubles neurocognitifs (indemnes de PB) que chez des patients ne présentant pas de troubles neurocognitifs [16, 17]. La PB est souvent associée à des maladies neurologiques avec en premier lieu la maladie d'Alzheimer, la maladie neurodégénérative la plus fréquente.

Présentation clinique de la maladie d'Alzheimer

L'organisation mondiale de la santé définit la démence comme "un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement

normal". La maladie d'Alzheimer (nommée d'après le psychiatre allemand Alois Alzheimer) est le type le plus courant de démence, et peut être définie comme une maladie neurodégénérative, caractérisée par la perte progressive des fonctions cognitives, notamment la mémoire, l'orientation, le langage, la pensée abstraite, la prise de décision et la capacité à réaliser des activités quotidiennes.

Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des lésions cérébrales associant des dépôts extraneuronaux de protéines, constituant les plaques "séniles", et des dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales, entraînant une perte synaptique, une perte axonale et une mort neuronale.

La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer implique plusieurs mécanismes complexes, mais l'hypothèse la plus acceptée est la théorie amyloïde. Selon cette théorie, la maladie est due à l'accumulation anormale de protéines β -amyloïdes (plaques amyloïdes ou plaques "séniles") dans le cerveau, qui interfèrent avec la communication entre les cellules nerveuses et endommagent les cellules cérébrales [18, 19].

L'hypothèse de la cascade amyloïde avance que plusieurs événements séquentiels sont impliqués dans les différentes caractéristiques pathologiques de la maladie d'Alzheimer. Cette cascade commence par une perturbation du métabolisme de la protéine précurseur β -amyloïde, qui conduit à la formation de dépôts d'A β , tant fibrillaires que non fibrillaires. Ces dépôts attirent et activent les cellules gliales, qui à leur tour libèrent des médiateurs inflammatoires et des espèces réactives de l'oxygène, pouvant aggraver l'accumulation de l'A β . Certains de ces produits libérés, ainsi que l'A β lui-même, sont susceptibles de causer ou de favoriser la neurodégénérescence [20]. De plus, la maladie est également caractérisée par la présence de protéines tau anormales dans les cellules nerveuses, qui forment des enchevêtrements neurofibrillaires et interfèrent avec les processus normaux de transport intracellulaire [21].

Malgré cela, plusieurs éléments clés restent encore inconnus. Depuis de nombreuses années, il est suspecté que l'immunité et les processus inflammatoires jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Des études ont documenté sur l'apparition de cellules immunitaires présentatrices

d'antigènes ainsi que sur l'augmentation locale de composants tels que la cascade du complément, les cytokines inflammatoires et les réactifs de phase aiguë dans les zones affectées [22, 23].

Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

Elle touche environ 10 % de la population après 65 ans. Selon des études cliniques et neuropathologiques, plus de 50 % des patients âgés de plus de 65 ans souffrant de démence sont atteints de la maladie d'Alzheimer, soit seule, soit en combinaison avec d'autres maladies. En France, on estime que 850 000 personnes de plus de 65 ans sont touchées par la maladie avec 225 000 nouveaux cas par an (étude PAQUID [24]).

Le risque de développer une PB est 2,6 fois plus élevé chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez ceux indemnes de maladie neurologique [25].

Quel est ce lien entre ces 2 maladies qui, de prime abord, semble indépendant ? Y a-t-il des mécanismes pathogéniques communs entre la PB et la maladie d'Alzheimer ?

Association clinique et épidémiologique entre la pemphigoïde bulleuse et la maladie d'Alzheimer

De nombreuses études font état d'une association entre la PB et divers troubles neurologiques, avec notamment des cas décrits de localisation de PB sur les sites des lésions neurologiques chez des patients hémiparétiques [26, 27], confortant ce lien direct entre maladies neurologiques et PB.

En effet, S.M. Langan et al. ont montré que les patients atteints de PB étaient significativement plus susceptibles d'avoir des antécédents de diagnostics de démence, de maladie de Parkinson, d'épilepsie ou de sclérose en plaques que les individus témoins [28]. N. Cordel et al. ont constaté que 36 % des patients souffrant de PB présentaient un trouble neurologique (toutes causes confondues) [29]. Dans une étude cas-témoins antérieure, plusieurs diagnostics médicaux ont été examinés chez des patients atteints de PB, et il a été constaté que 42,7 % d'entre eux présentaient une maladie neurologique, contre seulement 19,1 % des témoins [30]. Enfin, le groupe

MALIBUL (groupe d'étude français des maladies bulleuses auto-immunes) a également retrouvé cette association entre la démence, la maladie de Parkinson et la PB : 42,7 % des patients avaient une PB et une démence et 14,3 % une maladie de Parkinson et une PB [31].

Par ailleurs, L. Kibsgaard et al., dans une étude rétrospective, montrent que les troubles neurologiques précéderaient l'apparition d'une PB d'une durée médiane de 5,5 ans avant le diagnostic [32].

Ainsi, parmi l'ensemble de ces maladies neurologiques, une des associations la plus cliniquement associée à une PB est la démence : les patients atteints de PB sont plus de 4 fois plus susceptibles d'avoir une démence (le RR groupé de démence chez les patients PB est de 4,46 (IC₉₅ : 3,23-6,16 ; $p < 0,001$) [33]).

Hypothèses

Une hypothèse physiopathologique serait que la PB débiterait au niveau cérébral puis "diffuserait" au niveau cutané et serait favorisée par une maladie d'Alzheimer.

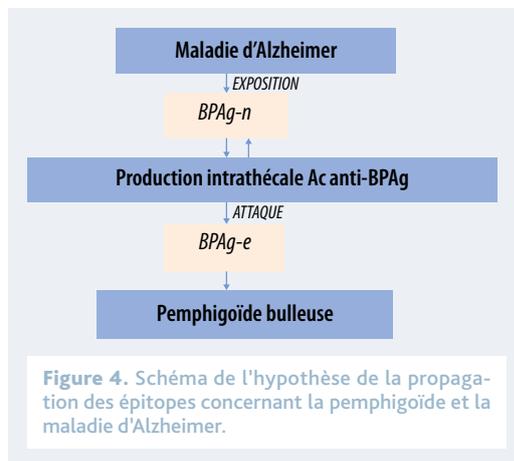
Une analogie peut être faite avec la pemphigoïde de la grossesse pour laquelle la maladie débiterait au niveau placentaire ; les antigènes de la pemphigoïde sont en effet exprimés au niveau du placenta [34]. Le développement tardif de la BP après l'apparition des symptômes neurologiques [31] pourrait s'expliquer par une rupture de la tolérance due à la dégénérescence neuronale et la destruction du tissu cérébral observées dans certains troubles neurologiques.

E. Laffitte et al. ont identifié une isoforme neuronale de BPAG1 : BPAG1-n ou dystonine, et les Ac anti-BPAG1 présents dans le sérum des patients PB reconnaissent la même séquence (dans sa partie N-terminale) des 2 isoformes de BPAG1 [35].

La dystonine est une protéine de liaison du cytosquelette des axones neuronaux, et joue un rôle bien défini dans la dystonia musculorum, maladie neurodégénérative chez la souris (entraînant une neurodégénérescence sensorielle) [36].

Il est postulé que les maladies neurodégénératives exposent l'isoforme BPAG1-n par destruction du tissu cérébral (dégénérescence neuronale) avec une production intrathécale d'Ac anti-BPAG1, et par la suite une réponse immunitaire contre l'isoforme épithéliale BPAG1 (figure 4, p. 14).

Selon le phénomène de "propagation de l'épitope", il est concevable qu'une réponse auto-immune ini-



tialement dirigée contre BPAg1-n puisse dans un second temps déclencher une réponse auto-immune contre BPAg1-e [37].

De plus, des fragments de BPAg1 ont été retrouvés dans le liquide cébrospinal (LCS) de patients atteints de sclérose en plaques [35], et le sérum de patients atteints de PB et de maladies neurologiques a permis de reconnaître BPAg1 dans des extraits de peau et de cerveau de souris [38].

La détection d'Ac anti-BPAg2 chez des patients âgés atteints de démence, qui ne montrent aucun signe clinique de BP, est également en accord avec cette hypothèse [39]. Récemment, l'expression de BPAg2 a également été démontrée dans le cerveau humain. En effet, J. Chen et al. ont montré que les sérums de patients atteints de PB et atteints de maladies neurologiques peuvent reconnaître à la fois BPAg1 et

BPAg2 dans l'épiderme et le cerveau humains [40]. Ainsi, il est suggéré que la neuroinflammation pourrait entraîner une réaction immunitaire croisée entre l'antigène neuronal et l'antigène cutané. N. Kokkonen et al. ont révélé la présence d'un nombre accru d'auto-Ac IgG contre BP180 chez 18 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [41].

L. Meudec et al. ont également démontré une production intrathécale de ces Ac chez un patient atteint de PB et ayant des troubles neurocognitifs en comparant le taux d'Ac au niveau sérique et au niveau du LCS avec le pourcentage de transsudation de l'albumine (index de Tibbling et Link) [42].

Conclusion

De nombreuses études épidémiologiques font état d'une association entre PB et maladies neurodégénératives et plus particulièrement avec la maladie d'Alzheimer. L'ensemble de ces données suggèrent que BPAg1 et BPAg2 pourraient être des auto-antigènes partagés entre maladies dermatologiques et maladies neurodégénératives. Mais le lien physiopathologique entre la maladie d'Alzheimer et la PB reste encore mal connu. Maladies de plus en plus fréquentes, et affectant principalement les sujets âgés, ce lien connu mais encore peu exploré entre la PB et la maladie d'Alzheimer pourrait être une nouvelle approche dans la compréhension de ces 2 maladies, afin de proposer une prise en charge plus adaptée et plus rapide des troubles cognitifs chez les patients atteints de PB, et inversement de

la PB par les patients suivis en neurologie ou gériatrie.

F.X. Blanchet, L. Tommasi,
F. Mouton-Liger, S. Grootenboer-

Références bibliographiques

Mignot, L. Deschamps et V. Descamps déclarent ne pas

- Lamberts A et al. Nonbullous pemphigoid: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(5):989-995.e2.
- Schmidt E et al. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011;29(3):427-38, viii-ix.
- Han A. A practical approach to treating autoimmune bullous disorders with systemic medications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009;2(5):19-28.
- Jordon RE et al. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 1967;200(9):751-56.
- Kasperkiewicz M et al. Pemphigoid diseases: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* 2012;45(1):55-70.
- Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol* 2016;11(1):175-97.
- Vaillant L. Evaluation of Clinical Criteria for Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1075.
- Zillikens D et al. A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;109(5):679-83.

9. Kobayashi M et al. BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2002;30(3):224-32.

10. Bernard P et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *bullous diseases French study group. Arch Dermatol* 1995;131(1):48-52.

11. Jung M et al. Increased risk of bullous pemphigoid in Male and very old patients: a population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(2 Pt 1):266-8.

12. Joly P. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *BMJ* 2008;337(7662):a209.

13. Joly P et al. Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132(8):1998-2004.

 Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques (suite de la page 14)

14. van Beek N et al. Incidence of pemphigoid diseases in northern Germany in 2016 - first data from the schleswig-Holstein registry of autoimmune bullous diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(5):1197-202.
15. Wieland CN et al. Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Arch Dermatol* 2010;146(1):21-5.
16. Taghipour K et al. Immunopathological characteristics of patients with bullous pemphigoid and neurological disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(5):569-73.
17. Chen YJ et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol* 2011;165(3):593-9.
18. Hardy JA, Higgins G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256(5054):184-5.
19. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120(3):885-90.
20. Hoozemans JJM et al. The pathological cascade of Alzheimer's disease: the role of inflammation and its therapeutic implications. *Drugs Today (Barc)* 2002;38(6):429-43.
21. Giannakopoulos P et al. Cerebral cortex pathology in aging and Alzheimer's disease: a quantitative survey of large hospital-based geriatric and psychiatric cohorts. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;25(2):217-45.
22. Akiyama H et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21(3):383-421.
23. Wekerle H et al. Immune reactivity in the nervous system: modulation of T-lymphocyte activation by glial cells. *J Exp Biol* 1987;132(1):43-57.
24. Letenneur L et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(2):177-83.
25. Akerman SC et al. Neurodegenerative disease-related proteins within the epidermal layer of the human skin. *J Alzheimers Dis* 2019;69(2):463-78.
26. Foureur N et al. Bullous pemphigoid in a leg affected with hemiparesis: a possible relation of neurological diseases with bullous pemphigoid? *Eur J Dermatol* 2001;11(3):230-3.
27. Tsuruta D et al. Unilateral bullous pemphigoid without erythema and eosinophil infiltration in a hemiplegic patient. *J Dermatol* 2012;39(9):787-9.
28. Langan SM et al. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):631-6.
29. Cordell N et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology* 2007;215(3):187-91.
30. Jedlickova H et al. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol* 2010;20(1):96-101.
31. Bastuji-Garin S et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):637-43.
32. Kibsgaard L et al. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol* 2015;95(3):307-11.
33. Lai YC et al. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):2007-15.
34. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145(2):138-44.
35. Laffitte E et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol* 2005;152(3):537-40.
36. Brown A et al. The mouse dystonia musculorum gene is a neural isoform of bullous pemphigoid antigen 1. *Nat Genet* 1995;10(3):301-6.
37. Fairley JA et al. A patient with both bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: an example of intermolecular epitope spreading. *J Am Acad Dermatol*

Peau et système nerveux : des relations embryologiques complexes

Skin and nervous system: complex embryological relationships

M. Catala*

Pour nombre de praticiens, la peau et le système nerveux jouissent d'un statut commun rappelant d'anciennes et vagues notions d'embryologie (ou biologie du développement pour utiliser une terminologie plus moderne). Le but de cette mise au point est de déconstruire certains mythes parfois tenaces afin de reconstruire des notions et de mettre en place des modèles plus proches de la réalité telle qu'elle nous apparaît à l'heure actuelle. Néanmoins, il faut se rendre compte qu'en science il n'y a pas de vérité définitive, mais un état des lieux qui tente de résumer les données disponibles à un temps donné. C'est pourquoi il est indispensable de garder un esprit ouvert et de se questionner en permanence sur la pertinence de nos apprentissages.

La peau : un mélange de tissus

Même pour des non-spécialistes, l'observation d'une coupe de peau au microscope révèle l'hétérogénéité de cette structure : un épithélium (ou épiderme) constitue la surface cutanée, il recouvre un tissu conjonctif complexe : le derme et l'hypoderme.

L'épiderme : une mosaïque de cellules

L'épiderme est un épithélium pavimenteux (ses cellules superficielles sont plus larges que hautes), stratifié (il est constitué de plusieurs couches cellulaires), kératinisé (la région la plus superficielle est formé par une couche acellulaire protectrice, la kératine). Les cellules majoritaires de l'épiderme sont les kératinocytes. Toutefois, d'autres cellules sont présentes dans cet épithélium : mélanocytes, cellules dendritiques de Langerhans et cellules de Merkel

(sensitives). De plus, des terminaisons nerveuses libres pénètrent dans cette couche épithéliale, il ne s'agit pas de cellules mais de prolongements cellulaires véhiculant les sensibilités thermiques et/ou douloureuses.

Derme et hypoderme

Ces 2 tissus forment un tissu conjonctif complexe. Le derme est constitué de fibroblastes et fibrocytes baignant dans une matrice extracellulaire riche en fibres de collagène et en fibres élastiques. L'hypoderme est très riche en adipocytes (pannicule adipeux). Une lame basale siège entre derme et épiderme.

Les annexes cutanées (ongles et poils) sont formées par l'intrication de cellules épidermiques et dermiques. Les glandes sudoripares et sébacées proviennent de l'invagination de l'épiderme dans le derme. Enfin, on note la présence de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de ganglions lymphatiques, de nerfs périphériques ainsi que des corpuscules sensitifs de Meissner, Pacini et Ruffini.

Ce rappel histologique est nécessairement rudimentaire. Pour les lecteurs intéressés, je conseille vivement les travaux de synthèse du Pr C. Prost-Squarcioni [1].

Le système nerveux

Sans conteste, le système nerveux est le tissu le plus complexe de l'organisme et, de ce fait, il m'est impossible de le décrire parfaitement. J'en propose ici une description sommaire, utile pour mon propos embryologique.



* Institut de biologie Paris-Seine (IBPS), Laboratoire de biologie du développement, UMR 7622 du CNRS, ERL 1156 de l'Inserm, Sorbonne Université; département de neurologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (GHPS), AP-HP, Paris.

Mots-clés

Ectoderme
Neurectoderme
Induction
Interaction
Complexité
Modèles

Points forts⁺⁺

- » L'induction neurale conduit à la genèse d'une diversité dans le tissu ectodermique avec divergence de 2 lignages : l'ectoderme de surface, précurseur de l'épiderme et le neurectoderme à l'origine du système nerveux.
- » La séparation territoriale des 2 lignages est assurée par la neurulation.
- » Épiderme et système nerveux sont des tissus complexes dans lesquels des cellules d'origines différentes pénètrent et se domicilient au cours du développement.

Highlights

» *Neural induction leads to differentiation of 2 separate lineages within the ectodermal domain: surface ectoderm (responsible for the development of the epidermis) and neurectoderm (the basis of the nervous system).*

» *These 2 territories will be segregated spatially during neurulation.*

» *The epidermis and the nervous system are complex tissues in which cells from different origins enter and home during development.*

Keywords

Ectoderm
Neurectoderm
Induction
Interaction
Complexity
Models

Systèmes nerveux périphérique et central

Classiquement, on distingue les systèmes nerveux périphérique (racines, nerfs, ganglions) et central (hémisphères cérébraux, diencéphale, cervelet, tronc cérébral et moelle épinière). Cette distinction est importante sur le plan anatomique, mais aussi histologique (la myélinisation ne s'opère pas selon les mêmes modalités dans les 2 systèmes). Toutefois, ces 2 systèmes sont forcément en continuité pour que le système nerveux puisse assurer ses fonctions physiologiques. Ainsi, des axones de cellules du système nerveux central quittent la moelle épinière pour rejoindre les racines puis les nerfs périphériques (par exemple les axones des motoneurons spinaux). De même, des axones issus de cellules du système nerveux périphérique pénètrent par la racine dorsale et forment certains funicules de la moelle épinière (c'est le cas de neurones sensitifs des ganglions rachidiens).

Les grandes catégories cellulaires du système nerveux

Le système nerveux périphérique est constitué de neurones dont le corps cellulaire est situé dans des ganglions (crânien, rachidien, végétatif ou autonome, ainsi que dans le système nerveux entérique). Comme je l'ai déjà mentionné, certains axones périphériques proviennent de neurones dont le corps cellulaire est situé au niveau du système nerveux central. Les cellules gliales (ou cellules de soutien) du système nerveux périphérique sont les cellules de Schwann, les cellules satellites des ganglions nerveux et les cellules de la glie entérique.

Les cellules du système nerveux central peuvent être réparties en 2 lignages distincts : les neurones (avec une diversité phénotypique impressionnante) et les cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes). Gardons à l'esprit que les cellules microgliales forment un groupe distinct dans le système nerveux. Enfin, d'autres cellules pénètrent dans le système nerveux : cellules des vaisseaux sanguins (cellule endothéliales, cellules musculaires lisses, cellules leptoméningées participant au compartiment paravasculaire).

L'épiblaste : origine commune de tous les tissus et cellules des mammifères

Selon la théorie des feuillettes primordiales élaborée au XVIII^e et surtout au XIX^e siècle, l'embryon se développe à partir de 3 tissus (ou feuillettes) différents : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. J'utilise ici la nomenclature internationale, qui seule permet une communication sans ambiguïté. La description du développement précoce est encore marquée par les travaux d'embryologie comparée d'Ernst Haeckel (1834-1919). Ce dernier avait en particulier décrit un stade à 2 feuillettes ressemblant à un petit estomac (d'où les termes de gastrula et gastrulation). Pendant longtemps on a voulu décrire les embryons d'oiseau et de mammifère selon ce schéma général, d'où la notion d'embryon didermique encore largement utilisée dans de nombreuses facultés de médecine. Depuis environ 50 ans, on sait que seul le feuillet superficiel (épiblaste) de cet "embryon didermique" participe à la formation des tissus embryonnaires et fœtaux. Il existe encore actuellement une controverse de spécialistes. Certaines cellules épithéliales du tube digestif pourraient ne pas provenir du feuillet superficiel. Laissons cette discussion aux chercheurs intéressés par ce questionnement.

Chez l'être humain, ce stade pseudodidermique s'observe à la fin de la 2^e semaine post-fécondation. À ce stade, l'embryon se présente sous la forme d'un disque homogène (c'est-à-dire sans différenciation morphologique apparente). Le feuillet superficiel (qui forme le plancher de la vésicule amniotique) porte le nom d'épiblaste. Le feuillet profond porte le nom d'endoderme primitif au début puis d'endoderme viscéral. Cette nomenclature est celle utilisée chez la souris, modèle de développement chez les mammifères. De nombreux enseignants de faculté de médecine utilisent un autre terme pour nommer ce feuillet profond : l'hypoblaste. Or, le terme d'hypoblaste me paraît inapproprié car il est classiquement utilisé chez les oiseaux, et non chez les mammifères. Ainsi, l'épiblaste est à l'origine de l'ensemble des cellules du futur individu. Le mécanisme de la différenciation des cellules épiblastiques est un champ d'investigation à la fois compétitif et fécond.

L'induction neurale : émergence de la dichotomie épiderme-système nerveux

Hans Spemann (1869-1941) et Hilde Mangold née Pröscholdt (1898-1924)

Certaines recherches vont conduire à changer radicalement la vision d'un problème. Tel est le cas du travail de thèse de Hilde Pröscholdt, réalisé dans le laboratoire de Hans Spemann à Fribourg-en-Brigau (Allemagne). Au début des années 1920, et en utilisant des embryons d'amphibiens, ces auteurs ont démontré qu'une région de l'embryon pouvait changer le devenir d'un tissu (on parle alors d'une induction pour définir cette propriété de changement de devenir d'un tissu en présence d'un autre). La lèvre dorsale du blastopore (lieu d'invagination des tissus lors de la gastrulation chez les amphibiens) est capable de forcer le tissu superficiel à se différencier en tissu neural (précurseur du système nerveux), alors qu'il doit normalement donner naissance à de l'épiderme. C'est ainsi que le concept d'induction neurale est né. Ce résultat majeur dans la discipline de la biologie du développement a valu à Hans Spemann d'être récompensé par le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1935 (Hilde Pröscholdt n'a pas été associée car elle était décédée en 1935). Cette induction neurale est à la base de la notion d'origine commune entre la peau (en fait l'épiderme) et le système nerveux. Chez les oiseaux comme chez les mammifères, l'inducteur neural est situé au niveau de la partie la plus antérieure de la ligne primitive, c'est-à-dire au niveau du nœud de Hensen. Dans l'espèce humaine, l'induction neurale se déroule au cours de la 3^e semaine post-fécondation.

L'induction neurale : des mécanismes encore obscurs

Les mécanismes de l'induction neurale sont longtemps restés mystérieux. Ce n'est qu'avec les développements de la biologie moléculaire que le voile a été en partie soulevé. La recherche de molécules inductrices a conduit à mettre en évidence de (trop) nombreuses protéines répondant à cette définition au cours des années 1990. Un modèle alternatif a émergé à la fin de la même décennie : le modèle par défaut. Selon ce dernier concept, l'induction agit sur les cellules embryonnaires pour les conduire à se

différencier en cellules de l'épiderme. La lèvre dorsale du blastopore produit des molécules antagonistes de cette induction épidermalisante, conduisant à son blocage. En absence d'épidermalisation, les cellules se différencient sans induction et deviennent des cellules neurales. C'est ce qu'A. Hemmati-Brivanlou et D. Melton ont résumé par leur titre "Les cellules embryonnaires des vertébrés deviendront neurales sauf si on leur dit de faire autre chose" [2].

Ce modèle a été très critiqué, en particulier par C.D. Stern [3]. Son équipe a mis en évidence le rôle prépondérant du signal FGF (*fibroblast growth factor*). Ces résultats leur permettent de proposer l'existence d'une induction neurale préalablement à l'inhibition postulée par le modèle par défaut. Actuellement, on ne conçoit plus l'induction neurale comme un événement unique, mais comme une série d'étapes différentes, chaque étape répondant à une régulation particulière, activatrice ou inhibitrice. Ainsi, les 2 modèles sont réconciliés. Afin que mes lecteurs se rendent compte de la complexité des mécanismes en jeu, je souhaite seulement citer un article très récent montrant que l'induction neurale fait intervenir au moins 175 régulateurs transcriptionnels avec 5 614 interactions potentielles entre eux [4]. Il résulte de cette complexité que seules des approches transdisciplinaires pourront permettre d'aller plus loin dans la recherche. En effet, une seule personne ne peut plus prétendre tout savoir comme "l'honnête homme" des temps anciens.

La neurulation : ségrégation des ébauches neurale et épidermique

Après l'induction neurale, 2 ébauches sont en place : le neurectoderme sous la forme de la plaque neurale et l'ectoderme de surface. Récemment, certains enseignants de facultés de médecine ont proposé le terme d'épiblaste secondaire pour remplacer celui d'ectoderme de surface. Cette approche me paraît curieuse. En effet, le terme d'ectoderme de surface appartient à la nomenclature internationale. Pourquoi introduire une nomenclature purement locale dans certaines facultés ? Une telle approche risque de pénaliser nos étudiants qui ne comprendront plus la littérature scientifique et médicale. Ceux qui souhaitent changer la nomenclature devraient participer aux commissions internationales afin d'essayer de la modifier à la condition que ces changements apportent un réel progrès dans le champ disciplinaire.

La plaque neurale subit des mouvements morphogénétiques complexes qui conduisent à son intériorisation en un tube neural recouvert par l'ectoderme de surface. Cette phase morphogène est connue sous le nom de neurulation. En fait, plusieurs mécanismes morphogénétiques conduisent à la formation du tube neural. Je renvoie mes lecteurs à des revues générales récentes [5, 6] car ces processus ne font pas l'objet de ce travail.

Selon la localisation rostrocaudale dans le tube neural, des cellules quittent les bords latéraux ou le toit du tube neural et migrent dans l'embryon. Cette migration débute avant la fermeture du tube neural au niveau céphalique, mais seulement après sa fermeture en ce qui concerne le tronc. Ces cellules migratrices constituent les cellules de la crête neurale, qui jouent un rôle majeur dans la formation du système nerveux périphérique.

Toutefois, il convient de noter que certains neurones des ganglions des nerfs crâniens sont générés par des placodes, épaissement de l'ectoderme de surface qui s'invagine et s'intériorise. Nous ne développerons pas ce point. Je donnerai néanmoins un exemple : les neurones des ganglions du nerf VIII proviennent de la placode otique.

Les cellules gliales du système nerveux périphérique sont issues des crêtes neurales, sauf pour certaines d'entre elles situées au niveau de certains ganglions des nerfs crâniens.

Enfin, comme déjà évoqué, n'oublions pas que les axones moteurs sont des expansions de neurones dont le corps cellulaire est situé dans le système nerveux central.

Le système nerveux central

La grande majorité des neurones centraux dérivent du tube neural. Il existe quelques rares exceptions, que je ne détaillerai pas. Les astrocytes et les oligodendrocytes sont exclusivement produits par le tube neural.

Les cellules microgliales proviennent des foyers d'hématopoïèse du sac vitellin [9]. Au cours de pathologies avec réaction inflammatoire, d'autres cellules microgliales peuvent venir des foyers d'hématopoïèse adulte et pénétrer dans le système nerveux central.

Toutes les cellules endothéliales des vaisseaux intracrâniens sont des dérivés du mésoderme. Les cellules musculaires lisses et les cellules des gaines leptoméningées artérielles ont la même origine mésodermique, sauf pour la partie sustentorielle du système nerveux central ; dans ce cas, elles dérivent de la crête neurale.

Cette revue simpliste et trop succincte montre que la majeure partie des cellules épidermiques et du système nerveux ont la même origine embryonnaire. Leur divergence de lignage apparaît très tôt au cours du développement lors du phénomène d'induction neurale. Les données actuelles sont de plus en plus complexes. Néanmoins, il convient de remarquer qu'un bon apprentissage des sciences fondamentales (anatomie, histologie, biologie du développement, physiologie) reste plus que jamais indispensable afin d'essayer de comprendre les problèmes en médecine. De plus, le questionnement à propos des mécanismes physiopathologiques devrait s'intégrer dans des approches multidisciplinaires, car il est illusoire de prétendre tout savoir et dominer. ■

Références bibliographiques

1. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *Med Sci (Paris)* 2006;22(2):131-7.
2. Hemmati-Brivanlou A, Melton D. Vertebrate embryonic will become nerve cells unless told otherwise. *Cell* 1997;88(1):13-7.
3. Streit A, Stern CD. Neural induction: a bird's eye view. *Trends Genet* 1999;15(1):20-4.
4. Trevers KE et al. A gene regulatory network for neural induction. *ELife* 2023;12:e73189.
5. Catala M. Development of the central nervous system. In Di Rocco C et al. (eds). *Textbook of Pediatric Neurosurgery*. Bâle: Springer Nature, 2019:3-77.
6. Catala M. Overview of secondary neurulation. *J Korean Neurosurg Soc* 2021;64:346-58.
7. Morrison KM et al. Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage. *Dev Biol* 2009;336(1):76-83.
8. Collin M, Milne P. Langerhans cell origin and regulation. *Curr Opin Hematol* 2016;23(1):28-35.
9. Ginhoux F, Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(8):a020537.
10. Uriarte Huarte O et al. Microglia in health and disease: the strength to be diverse and reactive. *Front Cell Neurosci* 2021;15:660523.

M. Catala déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

L'origine des lignages de l'épiderme et du système nerveux

L'épiderme

Les kératinocytes proviennent exclusivement de l'ectoderme de surface. Néanmoins, il est important de noter que les cellules du derme doivent induire les cellules ectodermiques pour que ces dernières puissent donner naissance à un épiderme mature. Il y a donc nécessité d'une interaction entre les 2 tissus pour que le développement se fasse de façon harmonieuse et complète.

Il est maintenant établi chez la souris que les cellules de Merkel (cellules sensibles épidermiques) proviennent elles aussi de l'ectoderme de surface [7]. Les mélanocytes cutanés proviennent exclusivement des cellules de la crête neurale. Enfin, les cellules dendritiques de Langerhans sont d'origine immunitaire, un 1^{er} contingent dérive des foyers d'hématopoïèse du sac vitellin, les contingents ultérieurs proviennent des organes hématopoïétiques définitifs [8].

Le système nerveux périphérique

Les corps cellulaires des neurones des ganglions du système nerveux périphérique et du système entérique sont dérivés des cellules de la crête neurale.

Prurit neuropathique

Neuropathic pruritus

L. Misery*

Le prurit est une sensation désagréable qui provoque une envie de se gratter [1]. Le prurit neuropathique est un prurit causé par des lésions neuronales ou gliales [2]. D'après la base de données gérée par le Centre expert allemand sur le prurit, à Münster, 8 % des cas de prurit chronique pourraient être associés à une origine neuropathique [3].

Diagnostic

Les neuropathies se manifestent principalement par des douleurs neuropathiques, mais également par des démangeaisons chez certains patients sans que l'on en connaisse la raison. Leur type ou leur étiologie ne permettent pas de prédire les symptômes. Bien que la démangeaison soit un symptôme très différent de la douleur, la sensibilisation périphérique ou centrale joue un rôle important dans les 2 cas. De même que pour l'allodynie, un léger contact avec une zone qui démange peut provoquer des démangeaisons (alloknésie) et un stimulus qui démange normalement peut entraîner une augmentation des démangeaisons (hyperknésie).

Le prurit neuropathique a de nombreuses causes (tableau) : il peut résulter d'une compression locale des fibres nerveuses ou d'une dégénérescence localisée ou généralisée des fibres nerveuses affectant différentes structures neuronales du système nerveux périphérique ou central [2]. Il peut survenir dans le contexte d'une maladie neurologique connue ou bien être la première manifestation de celle-ci.

Le prurit dû à la compression d'une fibre nerveuse est typiquement localisé dans le territoire d'innervation correspondant, tandis que la dégénérescence des fibres nerveuses peut entraîner un prurit localisé ou généralisé [2]). Le prurit neuropathique est rarement le seul symptôme présenté par le patient : il est généralement associé à d'autres symptômes, tels que la douleur, l'allodynie, la paresthésie, l'hyperesthésie ou l'hypoesthésie, et ou les sensations de choc électrique.

Le questionnaire NP5 (Neuropathic Pruritus 5) [4] permet de suspecter fortement le caractère neuropathique d'un prurit, avec une sensibilité de 76 % et une spécificité de 77 %, quand 2 des 5 questions suivantes sont positives :

- votre prurit est-il associé à des élancements ?
- votre prurit est-il associé à des brûlures ?
- votre prurit s'aggrave-t-il avec l'activité ?
- votre prurit est-il aggravé par le stress ?
- votre prurit est-il soulagé par une température ambiante froide ?

Ce dernier point serait particulièrement évocateur de prurit neuropathique et est connu sous le nom de "signe du glaçon" [5].

L'examen clinique, en particulier neurologique, oriente fortement le diagnostic étiologique. Des examens complémentaires spécifiques vont alors permettre de le confirmer [6] : biopsies cutanées pour mesurer la densité intra-épidermique en terminaisons nerveuses, ponction lombaire, scanner, IRM, électromyogramme, mesure quantitative de la sensibilité (QST), etc.

Tableau. Étiologies du prurit neuropathique.

Niveau de l'atteinte	Maladie
Système nerveux central	Tumeurs Abscess Anévrismes Accidents vasculaires cérébraux Maladie de Creutzfeldt-Jakob Neuromyérite optique Sclérose en plaques Syringomyélie Myélite transverse Syndrome de Brown-Séquard
Système nerveux périphérique (proximal)	Polyneuropathies périphériques Neuropathies d'enclavement (syndromes canaux) Névralgie du trijumeau Névralgie post-zostériennes et autres ganglionopathies Neurofibromatose
Système nerveux périphérique (distal)	Neuropathies des petites fibres Syndrome des peaux sensibles Prurit post-brûlures ou cicatriciel Prurigo chronique
Mixte ou indéterminée	Ciguatera Certains prurits iatrogènes



* Laboratoire interactions épithéliums-neurones (LIEN), université de Bretagne occidentale ; service de dermatologie, CHU de Brest ; Centre expert français sur le prurit, CHU Brest ; Chaire partenariale de dermatologie neurosensorielle, université de Bretagne Occidentale, Brest.

Mots-clés

Neuropathie

Prurit

Neurone

Points forts⁺⁺

- » Le prurit se définit comme une sensation désagréable conduisant au besoin de se gratter, qu'il y ait ensuite grattage ou non.
- » Le questionnaire NP5 permet de faire un diagnostic probabiliste facile.
- » Le prurit neuropathique est causé par des lésions neuronales ou gliales.
- » Des troubles du système nerveux central déclenchent rarement un prurit, mais celui-ci est souvent associé aux neuropathies périphériques, dont les neuropathies des petites fibres.
- » Le traitement du prurit neuropathique est semblable à celui de la douleur neuropathique, mais les opioïdes sont contre-indiqués (parce qu'ils peuvent provoquer des démangeaisons).

Highlights

» Pruritus is defined as an unpleasant sensation leading to the need to scratch, whether or not scratching subsequently occurs.

» The NP5 questionnaire enables an easy probabilistic diagnosis.

» Neuropathic pruritus is caused by neuronal or glial lesions.

» Central nervous system disorders rarely trigger pruritus, but it is often associated with peripheral neuropathies, including small-fiber neuropathies.

» Treatment of neuropathic pruritus is similar to that of neuropathic pain, but opioids are contraindicated (because they can cause itching).

Keywords

Neuropathy

Pruritus

Neuron

Atteintes du système nerveux central

Les lésions cérébrales (tumeurs, abcès et anévrismes) ou les lésions vasculaires cérébrales peuvent induire un prurit localisé et unilatéral. Évoquer une tumeur cérébrale devant la localisation d'un prurit sine materia aux narines est une donnée erronée qu'il faut oublier [7]. La syringomyélie, les tumeurs (typiquement, l'épendymome et l'hémangiome) ou les abcès de la moelle épinière peuvent induire un prurit localisé, reflétant le niveau de la lésion dans la moelle épinière, les localisations cervicales étant plus fréquentes.

Les maladies à prions, telles que la tremblante du mouton et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), peuvent induire un prurit généralisé ou localisé, qui peut parfois être le premier symptôme de la maladie. Au cours des maladies démyélinisantes, telles que la sclérose en plaques, le prurit paroxystique peut affecter particulièrement les patients présentant une inflammation du tronc cérébral et des plaques du tronc cérébral ou de la moelle épinière. La fréquence du prurit chez les patients atteints de sclérose en plaques est assez faible, moins de 5 % des patients en souffriraient.

La majorité des patients atteints de névrite optique présente un prurit, localisé à un ou plusieurs métamères ou généralisé. Un prurit associé à une névrite optique et/ou une myélite transverse doit faire évoquer en priorité ce diagnostic [8].

Neuropathies périphériques

Le prurit serait présent chez un tiers des patients atteints de neuropathies périphériques. Chez les patients souffrant de douleurs, l'association avec des démangeaisons est un signe évocateur de douleur neuropathique. Les principales causes des polyneuropathies périphériques prurigineuses sont l'infection par le VIH, les chimiothérapies et le diabète. La ganglionopathie sensorielle la plus courante est le zona ou la névralgie post-zostérienne. Elle est plus fréquente et plus intense chez les patients non vaccinés, âgés ou immunodéprimés. L'incidence des démangeaisons neuropathiques après un zona atteint 36 %.

Au cours de la névralgie du trijumeau, qui résulte le plus souvent d'une névralgie post-herpétique mais qui peut aussi être associée à un syndrome post-traumatique ou de Wallenberg ou être idiopathique, le grattage est souvent indolore, ce qui conduit souvent à des ulcérations profondes.

Le terme générique de syndrome canalaire ou d'enclavement ou d'entrappement (*entrapment* en anglais) regroupe l'ensemble des manifestations résultant de la compression ou de l'irritation d'un tronc nerveux pris au piège dans un défilé anatomique inextensible. Le nerf subit alors une contrainte mécanique, compressive ou irritative, parfois un phénomène de distorsion, alliant étirement et angulation, et insuffisance partielle ou complète des apports vasculaires [9]. Les neuropathies d'entrappement les plus spécifiquement prurigineuses sont surtout dues à une compression postérieure (là où sont les faisceaux impliqués dans le prurit) des racines nerveuses ou des nerfs :

- prurit brachioradial : partie supérieure des bras et des avant-bras, épaules, cou (C5-C6) ;
- notalgie paresthésique : zone circonscrite du dos (T2-T6) ;
- chéiralgie paresthésique (nerf radial) ;
- méralgie paresthésique (nerf cutané fémoral latéral) ;
- scapulalgie paresthésique (nerf supra-scapulaire) ;
- névralgie pudendale (nerf pudendal) ;
- gonalgie paresthésique (nerf saphène).

Une cause très fréquente de prurit neuropathique est représentée par les neuropathies des petites fibres, mais ce point est évoqué dans un autre article (*cf. Les neuropathies des petites fibres, p. 25*).

Traitement

S'il est possible, un traitement étiologique est nécessaire, mais n'est pas forcément suffisant. Dans tous les cas, il faut un traitement symptomatique, dont l'efficacité et la tolérance sont variables [2, 10]. Un soutien psychologique est aussi souvent nécessaire. Heureusement, les avancées récentes de la recherche permettent d'assister à l'émergence de nouvelles possibilités thérapeutiques [11-13].

Il n'existe pas de recommandations consensuelles sur le prurit neuropathique, les recommandations européennes sur le prurit chronique soulignant le manque d'essais cliniques [14].

En cas de prurit neuropathique localisé, les applications locales de lidocaïne ou surtout de capsaïcine (avec des essais cliniques) sont souvent efficaces. Les applications uniques de patchs contenant 8 % de capsaïcine permettent souvent d'obtenir des rémissions de plusieurs mois. Les injections de toxine botulique ou la neurostimulation électrique transcutanée sont parfois utilisées.

La gabapentine et la prégabaline sont couramment employées pour traiter le prurit neuropathique et se sont révélées efficaces dans la névralgie post-zostérienne, le prurit brachioradial, le prurit post-brûlure et la ciguatera. Leur utilisation est recommandée par

les experts européens [14], la prégabaline faisant toutefois l'objet de restrictions spécifiques en France. La carbamazépine et l'oxcarbazépine sont des alternatives beaucoup moins utilisées. Le thalidomide peut être une alternative, mais sa tératogénicité, sa thrombogénicité et sa neurotoxicité limitent considérablement son utilisation.

Conclusion

Le prurit neuropathique est une cause fréquente de prurit. Le diagnostic étiologique doit être fait, car il peut permettre des traitements spécifiques. Sinon, la capsaïcine par voie topique ou les gabapentinoïdes par voie systémique permettent souvent d'obtenir une amélioration notable des symptômes. ■

L. Misery déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Biogen, Galderma, Lilly, Pfizer, Sanofi et Viatrix.

Références bibliographiques

- Misery L, Stander S. *Pruritus*, 2nd edition. Springer, 2017.
- Misery L et al. *Neuropathic pruritus*. *Nat Rev Neurol* 2014;10:408-16.
- Stumpf A, Ständer S. *Neuropathic itch: diagnosis and management*. *Dermatol Ther* 2013;26:104-9.
- Huguen J et al. *Comparison of Characteristics of Neuropathic and Non-neuropathic Pruritus to Develop a Tool for the Diagnosis of Neuropathic Pruritus: The NP5*. *Front Med* 2019;6:79.
- Bernhard JD, Bordeaux JS. *Medical pearl: the ice-pack sign in brachioradial pruritus*. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1073.
- Pereira MP et al. *Neuropathic itch: routes to clinical diagnosis*. *Front Med* 2021;8:641746.
- Fardel MA et al. *Pruritus and brain tumours: A prospective and descriptive study*. *Skin Health Dis* 2023;3:e202.
- Misery L et al. *Neuromyelitis optica and skin*. *Dermatology* 2022;238:823-8.
- Ochsner F et al. *Neuropathie d'enclavement: une cause traitable de douleurs musculo-squelettiques*. *Rev Med Suisse* 2007;9:1170-7.
- Steinhoff M et al. *Clinical presentation, management and pathophysiology of neuropathic itch*. *Lancet Neurol* 2018;17:709-20.
- Meixong J et al. *Neuropathic itch*. *Cells* 2020;9:2263.
- Misery L et al. *Chronic itch: emerging treatments following new research concepts*. *Br J Pharmacol* 2021;178:4775-91.
- Misery L et al. *Basic mechanisms of itch*. *J Allergy Clin Immunol* 2023;152:11-23.
- Weisshaar E et al. *European S2k guideline on chronic pruritus*. *Acta Derm Venereol* 2019;99:469-506.

ENGAGEMENTS DE L'ÉDITEUR

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et des rédacteurs en chef, qui mettent en place un comité de rédaction, réunissent régulièrement ses membres pour débattre et définir des sujets d'intérêt, et inviter des auteurs à publier.

Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline et son dynamisme.

Le comité de rédaction constitue le substrat de la revue. Il incarne la caution scientifique. Il a l'exigence de transmettre le savoir médical et scientifique dans des articles de formation en langue française, utiles aux praticiens. Ces connaissances sont publiées au rythme de la périodicité de la revue (mensuel, bimestriel, trimestriel) conformément aux règles de la CPPAP papier, et sur tous les supports.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique par les pairs ou par les comités de lecture, par leur préparation par une secrétaire de rédaction, avec vérification et mise aux normes des références bibliographiques selon la Convention de Vancouver, par la lecture rigoureuse des épreuves et le pointage des figures comparativement aux sources par le service de rédaction-révision in situ. Ces épreuves, accompagnées d'une fiche de cession de droits, sont alors adressées aux rédacteurs pour validation, puis aux rédacteurs en chef après assemblage.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.

Cellule de Merkel

Merkel cell

M. Talagas*



La peau est un organe sensoriel richement innervé. Les neurones sensoriels qui innervent la peau ont longtemps été considérés comme les seules cellules capables de percevoir les informations tactiles, thermiques et douloureuses. Il est cependant aujourd'hui établi que certaines cellules présentes dans l'épiderme, la couche la plus superficielle de la peau, sont également des cellules sensorielles. Parmi ces cellules figurent les cellules de Merkel, cellules mécanosensibles qui contribuent à la perception du tact fin, discriminatif, via des contacts synaptiques avec des fibres nerveuses.

Localisation

Les cellules de Merkel ont été identifiées pour la première fois dans la couche basale de l'épiderme par Friedrich Merkel en 1875. Elles sont peu nombreuses, représentant moins de 5 % des cellules basales de l'épiderme. Il s'agit de petites cellules ovales, mesurant environ 10 μm de grand axe, qui expriment la cytokératine 20, présentes à la fois dans la peau glabre et dans la peau poilue (figure 1). Elles émettent de

finies projections cytoplasmiques entre les kératinocytes basaux et suprabasaux adjacents, auxquelles elles sont reliées par des desmosomes. Elles sont par ailleurs physiquement en contact avec des fibres nerveuses de type A β , fortement myélinisées et à vitesse de conduction rapide. Associées à des kératinocytes spécialisés exprimant la cytokératine 17, les cellules de Merkel et les fibres A β forment des récepteurs sensoriels dénommés complexes de Merkel en peau glabre et dômes tactiles en peau poilue [1].

Chez l'Homme en peau glabre, les cellules de Merkel sont disposées en amas de moins de 10 cellules au sommet des crêtes épidermiques interpapillaires, essentiellement présentes dans les zones cutanées les plus sensibles, à savoir les paumes des mains, les faces palmaires des doigts, les lèvres, la zone génitale et les plantes des pieds.

En peau poilue, les cellules de Merkel sont isolées ou parfois regroupées au sein des dômes tactiles, structures qui sont plus abondantes au niveau du cou et de l'abdomen avec une densité moyenne de 1 ou 2/cm². Contrairement à ce qui est observé dans d'autres espèces, les dômes tactiles humains sont pour la plupart indépendants des follicules pileux. Ils forment des élévations arrondies, irrégulières de l'épiderme contenant de 30 à 500 cellules de Merkel entourées par des kératinocytes basaux et suprabasaux de forme cylindrique, orientés perpendiculairement à la membrane basale, et exprimant spécifiquement la cytokératine 17. Des cellules de Merkel sont également présentes au niveau du bulge des follicules pileux, juste sous l'insertion du muscle arrecteur du poil. Bien qu'innervées par des fibres A β , ces cellules de Merkel ne sont pas connues pour contribuer à la trichoesthésie, la sensibilité tactile associée au mouvement des poils.

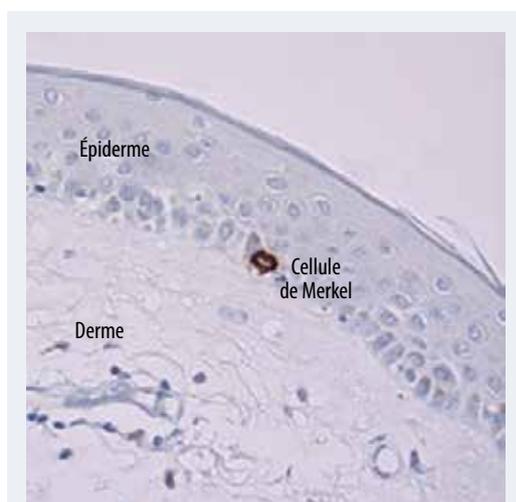


Figure 1. Cellule de Merkel visualisée à l'aide d'un anticorps anticytokératine 20 dans une peau humaine poilue.

Origine des cellules de Merkel

L'origine embryonnaire des cellules de Merkel, épidermique ou neurale, a longtemps été débattue en raison du fait qu'elles expriment à la fois des cytokératines, notamment la cytokératine 20, et des marqueurs neuroendocrines tels que la synapto-

* Laboratoire interactions épithéliums-neurones - EA4685, université de Brest ; service de dermatologie, CHU de Brest.

Résumé

Les cellules de Merkel, présentes dans l'épiderme, communiquent avec des fibres nerveuses A β par l'intermédiaire de synapses chimiques pour former des mécanorécepteurs à bas seuil d'activation. Ces récepteurs, dénommés complexes de Merkel en peau glabre et dômes tactiles en peau poilue, assurent la perception du tact fin. Les cellules de Merkel et les fibres A β perçoivent les stimuli mécaniques grâce à PIEZO2, un canal ionique mécanosensible, formant ainsi un récepteur à 2 sites. PIEZO2 contribue également à la perception de l'allodynie mécanique.

Mots-clés

Cellule de Merkel
Complexe de Merkel
Toucher
PIEZO2
Synapse

physine et la chromogranine. Les données les plus récentes ont permis d'établir qu'elles sont d'origine épidermique, comme les kératinocytes [2, 3].

Structure des complexes de Merkel

Que ce soit dans les complexes de Merkel ou les dômes tactiles, chaque cellule de Merkel est innervée individuellement sur sa face basale par l'une des ramifications nerveuses d'une fibre A β unique ayant perdu sa gaine de Schwann et sa gaine de myéline à son entrée dans l'épiderme [1].

Les cellules de Merkel sont classiquement décrites comme étant en contact avec une terminaison nerveuse discoïde élargie. Cependant des fibres nerveuses innervent souvent au moins 2 cellules de Merkel. Par conséquent, seule une faible proportion de cellules de Merkel est innervée par des terminaisons nerveuses, les autres réalisant des contacts en passant avec des fibres nerveuses qui s'étendent au-delà des cellules de Merkel et se terminent sur la face dermique des kératinocytes adjacents (figure 2).

En plus de la fibre A β , les dômes tactiles sont de façon surprenante également innervés par des fibres A δ , faiblement myélinisées, et des fibres C, amyéliniques, qui se distribuent principalement dans leur périphérie, formant une arborisation parallèle à celle de la fibre A β , que ce soit chez l'Homme ou chez d'autres espèces. Elles se terminent principalement entre les kératinocytes périphériques, sans que des contacts anatomiques avec les cellules de Merkel aient été décrits à ce jour (figure 2).

Le complexe de Merkel, un récepteur à 2 sites

Sensibles à l'indentation de l'épiderme, les complexes de Merkel/dômes tactiles sont des mécanorécepteurs à bas seuil d'activation. Parce qu'ils répondent de façon continue pendant toute la durée du stimulus, ils sont dits à adaptation lente, par opposition aux mécanorécepteurs cutanés à adaptation rapide, également associés à des fibres A β , mais qui ne répondent qu'au début et à la fin du stimulus mécanique appliqué sur la peau. Les mécanorécepteurs

Summary

Merkel cells, found in the epidermis, communicate with A β nerve fibers via chemical synapses to form low-threshold mechanoreceptors. These receptors, known as Merkel complexes in glabrous skin and as tactile domes in hairy skin, ensure the perception of light touch. Merkel cells and A β fibers perceive mechanical stimuli via PIEZO2, a mechanosensitive ion channel, forming a 2-site receptor. PIEZO2 also contributes to the perception of mechanical allodynia.

Keywords

Merkel cell
Merkel complex
Touch
PIEZO2
Synapse

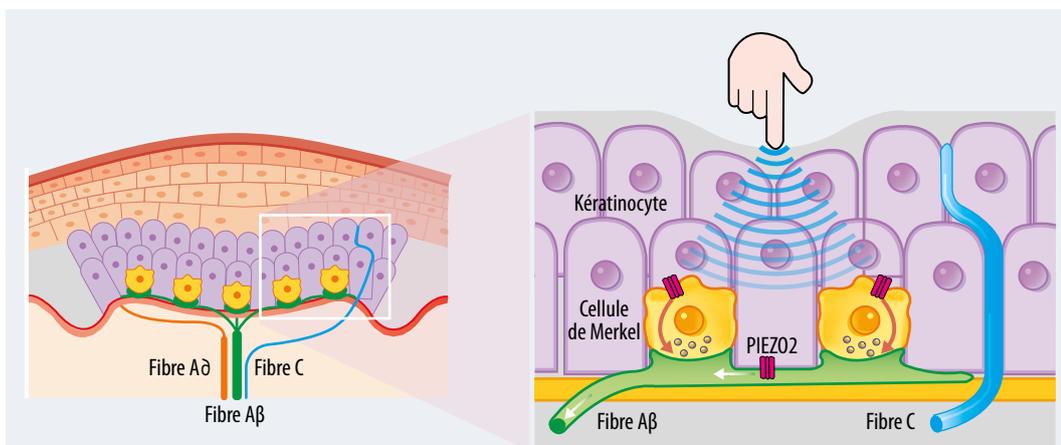


Figure 2. Dôme tactile en peau poilue humaine. Les cellules de Merkel sont entourées par des kératinocytes basaux et suprabasaux qui expriment spécifiquement la cytokératine 17. Chaque cellule de Merkel est connectée individuellement par une synapse chimique à une ramification d'une fibre A β unique. Certaines de ces synapses chimiques sont terminales, d'autres sont en passant, avec les ramifications nerveuses qui se terminent au contact des kératinocytes adjacents. L'activation de PIEZO2, exprimé à la fois par les cellules de Merkel et la fibre A β , provoque une activation neuronale qui conduit in fine à la perception du tact fin. Des vésicules synaptiques sont regroupées dans le cytoplasme des cellules de Merkel en regard des zones de contact avec les fibres nerveuses. Des fibres A δ et C sont également présentes, préférentiellement distribuées à la périphérie du complexe de Merkel (d'après [1]).

Références
bibliographiques

1. Talagas M. Anatomical contacts between sensory neurons and epidermal cells: an unrecognized anatomical network for neuro-immuno-cutaneous crosstalk. *Br J Dermatol* 2023;188(2):176-85.
2. Van Keymeulen A et al. Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J Cell Biol* 2009;187(1):91-100.
3. Morrison KM et al. Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage. *Dev Biol* 2009;336(1):76-83.
4. Woo SH et al. Merkel cells and neurons keep in touch. *Trends Cell Biol* 2015;25(2):74-81.
5. Hoffman BU et al. Merkel Cells activate sensory neural pathways through adrenergic synapses. *Neuron* 2018;100(6):1401-1413.e6.
6. Iggo A, Muir AR. The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. *J Physiol (Lond)* 1969;200(3):763-96.
7. Maksimovic S et al. Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-touch receptor. *Ann NY Acad Sci* 2013;1279:13-21.
8. Chang W et al. Merkel disc is a serotonergic synapse in the epidermis for transmitting tactile signals in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(37):E5491-500.
9. Ikeda R et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses. *Cell* 2014;157(3):664-75.
10. Feng J et al. Piezo2 channel-Merkel cell signaling modulates the conversion of touch to itch. *Science* 2018;360(6388):530-3.

M. Talagas déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

cutanés à adaptation rapide sont responsables de la composante dynamique du toucher. Les complexes de Merkel/dômes tactiles encodent quant à eux les informations relatives à la texture et à la forme des objets avec une très haute résolution spatiale.

Les mécanorécepteurs cutanés à bas seuil d'activation assurent ainsi la transduction de stimuli externes mécaniques légers en potentiels d'action qui sont intégrés dans la moelle épinière, puis interprétés par le système nerveux central comme le tact fin, discriminatif. La combinaison des réponses de l'ensemble des différents types de mécanorécepteurs permet ainsi d'encoder toutes les modalités du toucher.

Les cellules de Merkel sont des cellules sensorielles qui perçoivent les stimuli mécaniques via PIEZO2, un canal ionique mécanosensible. L'activation de PIEZO2 par un stimulus mécanique induit une libération de calcium dans la cellule de Merkel, aboutissant, via une synapse chimique au déclenchement de potentiels d'action dans la fibre nerveuse A β en contact [4].

La dépolarisation des cellules de Merkel est suffisante pour activer les fibres A β . Cependant, les cellules de Merkel et les fibres nerveuses A β , qui expriment également PIEZO2, collaborent pour produire un encodage biphasique en réponse à un stimulus mécanique léger. Par conséquent, la mécanotransduction survient à la fois dans la fibre nerveuse A β et dans la cellule de Merkel, les complexes agissant comme un récepteur à 2 sites : la fibre nerveuse A β médie directement la phase initiale dynamique de la réponse au toucher léger, caractérisée par une décharge de potentiels d'action, puis les cellules de Merkel assurent la transduction de la phase statique ou soutenue, caractérisée par une décharge irrégulière de potentiels d'action dans la fibre A β via des contacts synaptiques [4] (figure 2, p. 23).

Les synapses entre les cellules de Merkel et les fibres A β

Les cellules de Merkel communiquent avec les fibres A β par l'intermédiaire de synapses chimiques (figure 2). Elles possèdent en effet toute la mécanique nécessaire à l'exocytose synaptique, incluant notamment des protéines vésiculaires synaptiques, des protéines membranaires présynaptiques, et les molécules requises pour la synthèse d'une grande variété de neurotransmetteurs [5].

Sur le plan ultrastructural, les contacts synaptiques se caractérisent, aussi bien chez l'Homme que chez d'autres mammifères, par la présence, dans le cytoplasme de la cellule de Merkel, de vésicules denses aux électrons mesurant de 80 à 120 μ m de diamètre, et

de vésicules claires, regroupées en regard de la zone de contact avec la fibre nerveuse. Cette zone de contact consiste en une étroite apposition entre la membrane plasmique de la cellule de Merkel et celle de la fibre nerveuse, qui apparaissent toutes 2 épaissies [6]. Des vésicules denses fusionnant avec la membrane plasmique présynaptique ont même pu être observées, illustrant ainsi la découverte récente d'une exocytose vésiculaire dépendante des protéines SNARE (*soluble N-ethylmaleimide (NEM)-sensitive factor attachment protein receptor*). Les potentiels d'action provoqués dans les fibres nerveuses A β à la suite de la stimulation des cellules de Merkel sont en effet abolis après le clivage de la protéine VAMP2 (*vesicle-associated membrane protein 2*) par les neurotoxines tétaniques [6].

La nature de ces synapses chimiques a longtemps été débattue. Des études immunohistochimiques réalisées chez diverses espèces ont révélé que les vésicules denses contiennent une grande variété de potentiels neurotransmetteurs [7], incluant des neuropeptides tels que le VIP (*vasoactive intestinal peptide*), la substance P, ou le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) et des neurotransmetteurs classiques tels que la sérotonine et l'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP et le glutamate ont initialement été considérés comme les neurotransmetteurs les plus probables. Cependant, il a été démontré que dans les dômes tactiles de souris les synapses entre les cellules de Merkel et les fibres A β sont des synapses adrénériques, la norépinéphrine se liant à des récepteurs β 2 adrénériques exprimés par la fibre nerveuse [5]. Il s'agit en revanche de synapses sérotoninergiques au niveau des vibrisses, la sérotonine se fixant alors sur des récepteurs sérotoninergiques [8].

Cellules de Merkel, douleur et prurit

Il a en outre été récemment démontré que les cellules de Merkel peuvent médier l'allodynie mécanique via PIEZO2. Un toucher léger conduit alors à la survenue d'un comportement douloureux [9].

Notons par ailleurs qu'une raréfaction des cellules de Merkel conduit, dans un modèle murin, à l'apparition de prurit mécano-induit tel qu'observé chez les personnes âgées et dans les peaux sèches [10]. Les cellules de Merkel peuvent ainsi moduler le prurit mécanique, lequel pourrait être initié par des fibres C chez l'Homme. Cette vue émergente suggère que les cellules de Merkel pourraient alors communiquer de façon spécifique avec les fibres A δ et C pour transmettre cette information prurigineuse au système nerveux central. ■

Les neuropathies des petites fibres

Small-fiber neuropathies

L. Misery^{1,2}, S. Genestet^{3,4}, P. Marcorelles^{1,4,5}

Les neuropathies des petites fibres (NPF) forment un groupe hétérogène d'affections du système nerveux périphérique dues à l'atteinte des "fibres nerveuses" [1]. L'intérêt pour les NPF ne date que de 2 ou 3 décennies et leur épidémiologie est mal connue : leur prévalence avait été évaluée à un minimum de 52 cas pour 100 000 habitants puis une prévalence supérieure à 10 % chez les individus de plus de 40 ans a été observée [1].

Ce terme curieux concerne en réalité les terminaisons nerveuses de petit diamètre (< 5 µm), sensorielles puis autonomes, de type Aδ et C, faiblement myélinisées ou amyéliniques. Ces "fibres" jouent un rôle essentiel dans la genèse et la transmission des messages douloureux ou prurigineux, dans la perception thermique et dans la régulation du système nerveux autonome. Au cours des NPF, ces terminaisons nerveuses sont atteintes d'une dégénérescence et sont hyperexcitables [2].

Physiopathologie et étiologie

La dégénérescence axonale est visualisée par la diminution de densité intraépidermique en fibres nerveuses (DIEFN), typique des NPF. Plusieurs études soulignent le rôle potentiel d'un dysfonctionnement de la régulation du calcium intracellulaire pouvant conduire à un dysfonctionnement mitochondrial et à l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [2]. On note aussi une inflammation locale et des anomalies du transport axonal, ce qui explique que les terminaisons les plus éloignées des corps cellulaires des neurones soient les premières touchées. La sensibilisation neuronale induite par l'inflammation ou des anomalies génétiques se manifeste par une hyperexcitabilité, avec un abaissement du seuil d'activation des canaux nociceptifs TRP, qui détectent les stimulus, et des canaux sodiques voltage-dépendants (VGSC), qui traitent les stimulus [2]. Les interactions anatomiques et fonctionnelles avec les kératinocytes semblent très impliquées dans cette sensibilisation [2, 3].

Si les NPF restent le plus souvent idiopathiques, il est important de rechercher une étiologie, qui est rarement génétique et peut être liée à des troubles immunitaires ou métaboliques [4]. Les étiologies possibles sont présentées dans le [tableau 1, p. 26](#). Au cours de la fibromyalgie, du syndrome des jambes sans repos, de la neuroalgodystrophie, de l'érythromalgie ou de certaines stomatodynies, on retrouve une diminution de la DIEFN, qui peut faire classer ces maladies parmi les NPF par certains neurologues mais qui est une simple association pour d'autres. Une telle diminution peut aussi être retrouvée au cours de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique. Enfin, le syndrome des peaux sensibles, très fréquent puisqu'il concerne la moitié de la population, peut être considéré comme une NPF a minima [5].

Présentation clinique et évolution

Les symptômes surprennent souvent les patients, qui se tournent alors vers les dermatologues, les neurologues ou les algologues. Il s'agit de prurit, douleur, picotements, brûlures, chatouillements, décharges électriques, sensations d'étai ou d'engourdissement, et autres paresthésies ou dysesthésies, débutant fréquemment aux extrémités, puis diffusant à l'ensemble du tégument [6]. Ces sensations anormales ont la particularité d'être perçues comme étant situées dans la profondeur de la peau et d'être calmées par le froid (signe du glaçon). D'autres signes, cutanés ou extracutanés, peuvent être rencontrés : rougeur ou pâleur localisée, flushs, troubles de la sudation, xérostomie, xérophtalmie, hypotension orthostatique, instabilité vésicale, troubles digestifs, troubles sexuels, diminution de la sensibilité cutanée, etc. [7].

Contrastant avec les plaintes du patient, les signes cliniques objectifs sont souvent discrets. Un examen neurologique minutieux est nécessaire sous peine



L. Misery

¹ Laboratoire interactions épithéliums-neurones (LIEN), université de Bretagne occidentale, Brest.

² Service de dermatologie, CHU de Brest.

³ Service d'explorations fonctionnelles neurologiques, CHU de Brest.

⁴ Centre de référence des maladies rares neuromusculaires, CHU de Brest.

⁵ Service d'anatomie pathologique, CHU de Brest.

Mots-clés

Neuropathie des petites fibres

Douleur

Prurit

Neurone

Paresthésie

Points forts⁺⁺

- » Les neuropathies des petites fibres sont des maladies des terminaisons nerveuses, essentiellement cutanées.
- » Celles-ci sont l'objet d'une dégénérescence et donc d'une raréfaction, ainsi que d'une sensibilisation neuronale.
- » Elles se manifestent par des douleurs, des paresthésies ou un prurit commençant habituellement aux extrémités.
- » Les causes peuvent être très variables et doivent être recherchées, souvent sans succès.
- » Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et la mesure de la densité intraépidermique en fibres nerveuses.
- » Elles diminuent notablement la qualité de vie et un traitement est indispensable, même s'il est difficile d'obtenir une rémission complète.

Highlights

» *Small fiber neuropathies are diseases of the nerve endings, primarily in the skin.*

» *These nerve endings undergo degeneration and, consequently, a reduction in number, along with neural sensitization.*

» *Symptoms typically include pain, paresthesias, or pruritus that usually begins in the extremities.*

» *The causes can vary widely and often prove challenging to identify successfully.*

» *Diagnosis primarily relies on clinical evaluation and the measurement of intraepidermal nerve fiber density.*

» *These conditions significantly reduce the quality of life, and treatment is essential, even though achieving complete remission can be difficult.*

Keywords

Small fiber neuropathy

Pain

Pruritus

Neuron

Paresthesia

Tableau 1. Étiologies possibles des neuropathies des petites fibres.

Maladies acquises
Diabète et intolérance aux glucides
Lupus érythémateux systémique
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Polyarthrite rhumatoïde
Sarcoïdose
Maladie cœliaque
Gammopathies monoclonales
Amyloïdose
Dysthyroïdies
Alcoolisme
Tabagisme
Carence en vitamine B1, B6, B12
Carence en vitamine D
Hypervitaminose B6
Insuffisance rénale chronique
Infection à VIH
Infection à VHC
Maladie de Lyme
Médicaments neurotoxiques (statines, métronidazole, linézolide, bortézomide, sels de platine, taxanes, anti-TNF, etc.)
Syndromes paranéoplasiques (myélome, cancer du poumon)
Maladies génétiques
Maladie de Fabry
Neuropathie autosomique récessive héréditaire
Amylose familiale à transthyrétine
Ataxie de Friedreich
Neuropathie héréditaire sensori-antonome
Syndrome de Ross
Maladie de Tangier
Maladie de Wilson
Canalopathies sodiques (Nav17.7, Nav1.8)
Maladie d'Ehlers-Danlos

de les manquer. Un simple examen du type pique/touche n'est pas suffisant. Il faut tester systématiquement la sensibilité superficielle thermoalgique à l'aide d'un tube rempli d'eau chaude à 40-45 °C et d'un tube d'eau froide à 5-10 °C, ainsi qu'en utilisant une aiguille pour dépister une hypoesthésie thermoalgique. On recherchera des signes cliniques "positifs", à savoir une allodynie mécanique à la pression ou au frottement, et une hyperalgésie à la piqûre, qui peuvent parfois masquer l'hypoesthésie [8]. L'examen s'assurera de l'absence de

signes en faveur d'une participation des grosses fibres. Ainsi, la sensibilité épicrotique et proprioceptive ne sont pas affectées. On testera la sensibilité proprioceptive avec un diapason graduée à 128 Hz. De même, il n'y a pas d'atteinte motrice, de déficit moteur, d'amyotrophie et pas de syndrome pyramidal. Les réflexes ostéotendineux sont conservés.

La distribution des symptômes et signes cliniques est hétérogène. Le plus souvent, il s'agit d'une topographie distale longueur-dépendante avec une

évolution ascendante. D'autres topographies sont possibles : diffuse, multifocale ou en patchwork, pouvant aussi comprendre le cuir chevelu, la langue, ou le tronc. Elles sont plus souvent rencontrées dans les étiologies dysimmunitaires ou paranéoplasiques [9].

Les NPF peuvent rester stables, s'aggraver, évoluer vers une atteinte des grosses fibres ou être résolutive [7].

Diagnostic

Diagnostiquer une NPF reste difficile. Il n'y a aucun biomarqueur diagnostique de référence. Les 1^{ers} critères diagnostiques de NPF ont été proposés en 2008 et restent valables [7]. Ainsi, 2 des 3 critères suivants sont nécessaires au diagnostic positif :

- la présence de signes cliniques (hypoesthésie thermique et/ou à la piqûre ou allodynie ou hyperalgésie) ;
- la diminution de la DIEFN sur la biopsie cutanée réalisée à la partie distale de jambe ;
- une anomalie des seuils de perception au chaud ou au froid au *quantitative sensory testing* (QST) au niveau du pied.

En 2010, un panel d'experts a émis des recommandations sur les neuropathies diabétiques qui comprenaient des critères pour le diagnostic des NPF en les classant en 3 niveaux de certitude : possible, probable ou certaine [10] :

- NPF possible : symptômes et/ou signes cliniques de topographie longueur-dépendante ;
- NPF probable : symptômes et/ou signes cliniques de topographie longueur-dépendante et normalité conduction sensitive du nerf sural ;
- NPF certaine : symptômes et/ou signes cliniques de topographie longueur-dépendante, normalité de la conduction sensitive du nerf sural et diminution de la DIEFN sur biopsie cutanée réalisée à la cheville et anomalies du seuil de perception thermique mises en évidence par le QST au niveau du pied.

Ces critères définis dans le cadre des neuropathies diabétiques excluent, de fait, les neuropathies non longueur-dépendantes. De nos jours, on retient plutôt que ces 2 approches donnaient des résultats concordants, car il y a une bonne corrélation des signes cliniques positifs et négatifs d'atteinte des petites fibres [11].

En pratique, le diagnostic de NPF est souvent retenu devant la présence de signes cliniques évocateurs, l'absence d'anomalies à l'électromyogramme et l'objectivation d'une diminution de la DIEFN. Cette dernière mesure doit être réalisée dans des centres

Tableau II. Mesure de la densité intraépidermique en fibres nerveuses (DIEFN) en pratique.

Les biopsies
Biopsies cutanées au punch de 3 mm au niveau d'un même membre inférieur : <ul style="list-style-type: none"> • une biopsie proximale 20 cm sous la crête iliaque antéro-supérieure • une biopsie distale 10 cm au-dessus de la malléole externe Fixation immédiate dans 2 tubes différents de paraformaldéhyde à 4 % Expédition sous 48 h vers le centre spécialisé
L'analyse
Immunomarquage par Ac anti-PGP9.5 Lecture au microscope à fluorescence (ou à fond clair) Évaluation quantitative des FNIE selon recommandations internationales [13] DIEFN exprimée en nombre de fibres/mm Compte fait sur 3 coupes différentes par biopsie par 2 lecteurs d'une équipe entraînée Analyse comparative aux valeurs normales [13] selon le sexe, l'âge et l'origine ethnique

référents. Le **tableau II** renseigne sur ses principaux aspects [12, 13].

Les explorations neurophysiologiques des petites fibres sensibles sont réalisées à l'aide de 2 principaux tests, à savoir les potentiels évoqués laser (PEL) ou la quantification des seuils de la sensibilité (QST), peu utilisés en pratique courante. Il en est de même pour les tests du système nerveux autonome, qui permettent d'étudier les fonctions sudorales et cardiovasculaires : exploration sudorale par l'étude de la conductance électrochimique cutanée (*electrochemical skin conductance* (ESC) par SUDOSCAN ou EZSCAN) ou le QSART (*quantitative sudomotor axon reflex test*), explorations cardiovasculaires non spécifiques comme l'analyse du réflexe cutané sympathique (RCS), la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque ou espace RR, la recherche d'une hypotension orthostatique, etc. La microscopie confocale de cornée a probablement beaucoup plus d'avenir [14] que la microneurographie, très difficile.

Traitement

Dans tous les cas, le traitement doit être avant tout étiologique, si cela est possible. Il peut être aussi symptomatique [1, 15] grâce à des traitements de la douleur/du prurit neuropathique, comme les gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, voire la carbamazépine ou la lidocaïne. La vixotrigine pourra aussi être commercialisée dans les années qui viennent. Si l'atteinte est localisée, des injections de toxine botulique ou l'application de patch de capsaïcine à 8 % peuvent avoir un effet durable.

L'efficacité des traitements est souvent partielle, nécessitant fréquemment d'apporter un soutien psychologique, voire social.

L. Misery déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Lilly, Pfizer et Viatrix.

S. Genestet et P. Marcorelles déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Conclusion

Les NPF apparaissent donc comme un groupe émergent, mais fréquent, de neuropathies péri-

phériques. Il est donc important de les connaître. Les causes possibles sont multiples et doivent être recherchées.

Les possibilités thérapeutiques sont variées mais souvent insatisfaisantes, et il faut donc mieux en comprendre la physiopathologie. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire et les NPF représentent le 1^{er} motif de consultation à notre consultation de neurodermatologie. ■

Références bibliographiques

- Langlois V et al. La neuropathie des petites fibres. *Rev Med Interne* 2018;39:99-106.
- Gross F, Üçeyler N. Mechanisms of small nerve fiber pathology. *Neurosci Lett* 2020;737:135316.
- Talagas M et al. Keratinocytes Communicate with Sensory Neurons via Synaptic-like Contacts. *Ann Neurol* 2020;88:1205-19.
- Fouchard M et al. Observational case-control study of small-fiber neuropathies, with regard on smoking and vitamin D deficiency and other possible causes. *Front Med* 2023;9:1051967.
- Misery L et al. Sensitive skin syndrome: A low-noise small-fiber neuropathy related to environmental factors? *Front Pain Res (Lausanne)* 2022; 3:853491.
- Brenaut E et al. Pruritus: an underrecognized symptom of small-fiber neuropathies. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:328-32.
- Devigili G et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-25.
- Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014;13:924-35.
- Khoshoodi MA et al. Longitudinal assessment of small fiber neuropathy: Evidence for a non-length-dependent distal axonopathy. *JAMA Neurol* 2016;73:684-90.
- Tesfaye S et al. Diabetic neuropathies: Update on definition, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
- Devigili G et al. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain* 2019; 142:3728-36.
- Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;6:632-42.
- Lauria G et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:202-7.
- Lukashenko MV et al. Corneal confocal microscopy in the diagnosis of small fiber neuropathy: faster, easier and more efficient than skin biopsy? *Pathophysiology* 2021;29:1-8.
- Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.



Sur le chemin de l'Étoile !

Nouvelle adresse
19-21, rue Dumont d'Urville
CS 31836 - 75783 Paris cedex 16



Méningoencéphalite herpétique : quand y penser ?

Herpetic meningoencephalitis: when to think about it?

V. Pourcher*, T. Samoyeau**

Épidémiologie des méningites et encéphalites virales

Chez le sujet immunocompétent, les méningites virales sont dues, par ordre de fréquence, aux virus de type entérovirus, virus herpès simplex HSV-2 ou varicelle (VZV) [1, 2].

Les encéphalites infectieuses sont liées à HSV-1 ou aux virus de la varicelle et du zona (VZV) [3]. Pour les encéphalites, la situation française a pu être décrite à plusieurs reprises dans la cohorte ENCEIF chez des sujets âgés de plus de 18 ans. Dans 66 % des cas, il y avait un diagnostic étiologique avec 25 % de HSV, 13 % de VZV et 5 % de TBE (*tick borne encephalitis*) [1, 4, 5]. HSV-1 représente la première cause d'encéphalite infectieuse avec une incidence de 0,2 à 0,4 cas pour 100 000 personnes sans terrain favorisant le plus souvent [6]. C'est essentiellement avant l'âge de 20 ans ou entre 50 et 70 ans avec un sex-ratio de 1. Dans 90 % des cas, cette manifestation correspond à une réactivation du virus HSV-1 [2].

Quand évoquer le diagnostic ?

Une méningite virale doit être évoquée dans un contexte associant un syndrome infectieux avec de la fièvre à un syndrome méningé : céphalées, nausées, vomissements, raideur de la nuque, photo- et/ou phonophobie. Les méningites herpétiques à HSV-2 se rencontrent aussi bien dans les cas de primo-infection ou de récurrence génitale et peuvent être récidivantes (méningite récurrente de Mollaret). Elles touchent en prédominance les femmes. La positivité de la PCR HSV-2 sur le liquide cébrospinal (LCS) permet de confirmer le diagnostic. Récemment, au Danemark, une étude sur 5 ans a mis en évidence que des résultats défavorables à la sortie de l'hospitalisation étaient fréquents et n'étaient pas associés au sexe, à l'âge, à l'immunodépression ou au nombre de leucocytes dans le LCS [7]. Des séquelles peuvent persister au-delà de 6 mois chez un dixième des patients.

Une encéphalite virale à HSV-1 doit être évoquée devant des troubles de la conscience, une modification de la personnalité, une léthargie depuis 24 heures associés à 2 ou 3 critères parmi : fièvre supérieure à 38 °C pendant 72 heures, troubles neurologiques focaux, crise convulsive, pléiocytose du LCS (plus de 4 éléments/mm³), EEG ou imagerie cérébrale objectivant des anomalies évocatrices d'encéphalite [2]. Les pièges en cas d'encéphalite herpétique sont : des signes neurologiques qui peuvent être frustrés chez l'immunodéprimé et le sujet âgé, une fièvre absente dans 10 à 15 % des cas, l'absence de méningite dans 10 à 15 % des cas et un scanner cérébral normal [6]. Un tiers des patients avant J7 peuvent avoir une PCR négative dans le LCS. Le tableau d'encéphalite virale est souvent associé à une méningite permettant de conclure à une méningoencéphalite virale.

Comment confirmer le diagnostic ?

Le diagnostic repose sur l'analyse du LCS. La ponction lombaire doit être réalisée d'emblée sauf en cas de contre-indication classique à celle-ci [8]. La ponction lombaire doit permettre d'avoir au moins 120 gouttes. Le liquide est habituellement cellulaire (plus de 4 éléments/mL) et c'est la positivité de la PCR HSV-1 ou HSV-2 qui permettra de confirmer le diagnostic. Il faut noter qu'une PCR trop précoce, avant 4 jours, ou tardive, après 10 jours, peut être négative même en cas de diagnostic avéré. La ponction lombaire mettra aussi en évidence une hyperprotéinorachie (< 1 g/L), une glycorachie normale, une culture négative. Le reste du bilan doit comprendre un bilan standard, des hémocultures et une sérologie VIH.

L'imagerie cérébrale n'est habituellement pas nécessaire au diagnostic de méningoencéphalite herpétique. Elle est toutefois recommandée systématiquement afin d'éliminer les diagnostics



V. Pourcher



T. Samoyeau

* Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris ; Sorbonne Université, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, Paris.

** Service de neuroradiologie diagnostique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris.

Résumé

Mots-clés

Méningite
Encéphalite
Herpès
HSV

HSV-1 est la 1^{re} cause d'encéphalite infectieuse. Dans 90 % des cas, cela correspond à une réactivation du virus HSV-1. Les méningites herpétiques à HSV-2 se rencontrent aussi bien dans les cas de primo-infection que dans ceux de récurrence génitale et peuvent être récidivantes (méningite récurrente de Mollaret). Le diagnostic repose sur la PCR HSV sur le liquide cébrospinal, mais une PCR trop précoce, avant 4 jours, ou tardive, après 10 jours, peut être négative, même en cas de diagnostic avéré. L'imagerie cérébrale n'est habituellement pas nécessaire au diagnostic de méningoencéphalite herpétique, mais elle est recommandée systématiquement afin d'éliminer les diagnostics différentiels, de renforcer une suspicion diagnostique lorsque la ponction lombaire n'a pas pu être réalisée ou est revenue négative, et à visée pronostique. La prise en charge thérapeutique des méningites à HSV-2 n'est impérative qu'en cas d'immunodépression. Le traitement de l'encéphalite ou méningoencéphalite à HSV-1 doit être débuté dès la suspicion clinique par de l'aciclovir par voie i.v. pendant 14 à 21 jours.

Summary

HSV-1 is the leading cause of infectious encephalitis. In 90% of cases, this is due to reactivation of the HSV-1 virus. HSV-2 herpetic meningitis is encountered both in cases of primary infections and genital recurrences, and can be recurrent (recurrent Mollaret meningitis). Diagnosis is based on HSV PCR on the cerebrospinal fluid but a PCR that is too early, before 4 days, or late, after 10 days, can be negative even in the event of a proven diagnosis. Brain imaging is usually not necessary for the diagnosis of herpetic meningoencephalitis but is systematically recommended in order to rule out differential diagnoses, to reinforce diagnostic suspicion when the lumbar puncture could not be performed or came back negative, and for prognostic purposes. Therapeutic management of HSV-2 meningitis is only imperative in cases of immunosuppression. Treatment of HSV-1 encephalitis or meningoencephalitis should be started upon clinical suspicion with IV acyclovir for 14 to 21 days.

différentiels, de renforcer une suspicion diagnostique lorsque la ponction lombaire n'a pas pu être réalisée ou est revenue négative, et à visée pronostique (figure 1). L'imagerie ne doit jamais retarder le début du traitement probabiliste lorsqu'il est indiqué (cf. ci-après). Elle doit être réalisée en urgence avant la ponction lombaire en cas de troubles de la conscience ou de signes de localisation, pour rechercher une contre-indication à la réalisation de cette dernière, en privilégiant alors le scanner. L'IRM cérébrale peut être nécessaire en urgence et sous couvert d'acyclovir en cas de contre-indication à la documentation par ponction lombaire, afin de rechercher des signes indirects en faveur d'une encéphalite herpétique ou d'un diagnostic différentiel. On lui rapporte une bonne sensibilité (80 %) et très bonne spécificité 100 % [9]. Dans les cas où l'HSV a été identifié par PL, elle conserve une indication pronostique (et pour d'exceptionnels diagnostics différentiels), et sa fenêtre de réalisation se situe alors entre 24 et 1 semaine du début des symptômes.

L'aspect le plus typique de méningoencéphalite herpétique est une atteinte du système limbique, bilatérale et asymétrique, centrée sur les régions temporales antéromédiales, frontales inférieures et insulaires [9, 10]. Il faut toutefois faire attention aux formes "atypiques", fréquentes, qui se présentent par des atteintes unilatérales ou symétriques, ou extralimbiques (notamment le gyrus cingulaire). L'infection se manifeste par un hypersignal T2/FLAIR cortico-sous-cortical, avec des anomalies en imagerie de diffusion (œdème cytotoxique avec coefficient ADC diminué). Des remaniements hémorragiques sont souvent visibles dès 48 heures du début de l'infection. L'injection de gadolinium montre des patterns de rehaussement variables, allant de l'absence de rehaussement à des prises de contraste leptoméningées, gyriformes ou annulaires/patchy (figure 2). Attention, une imagerie cérébrale normale n'élimine pas le diagnostic de méningoencéphalite herpétique. L'exploration de ces patients doit inclure une imagerie de diffusion, une imagerie T2/T2 FLAIR (idéalement 3D), une séquence T2* ou de suscep-

Keywords

Meningitis
Encephalitis
Herpes
HSV

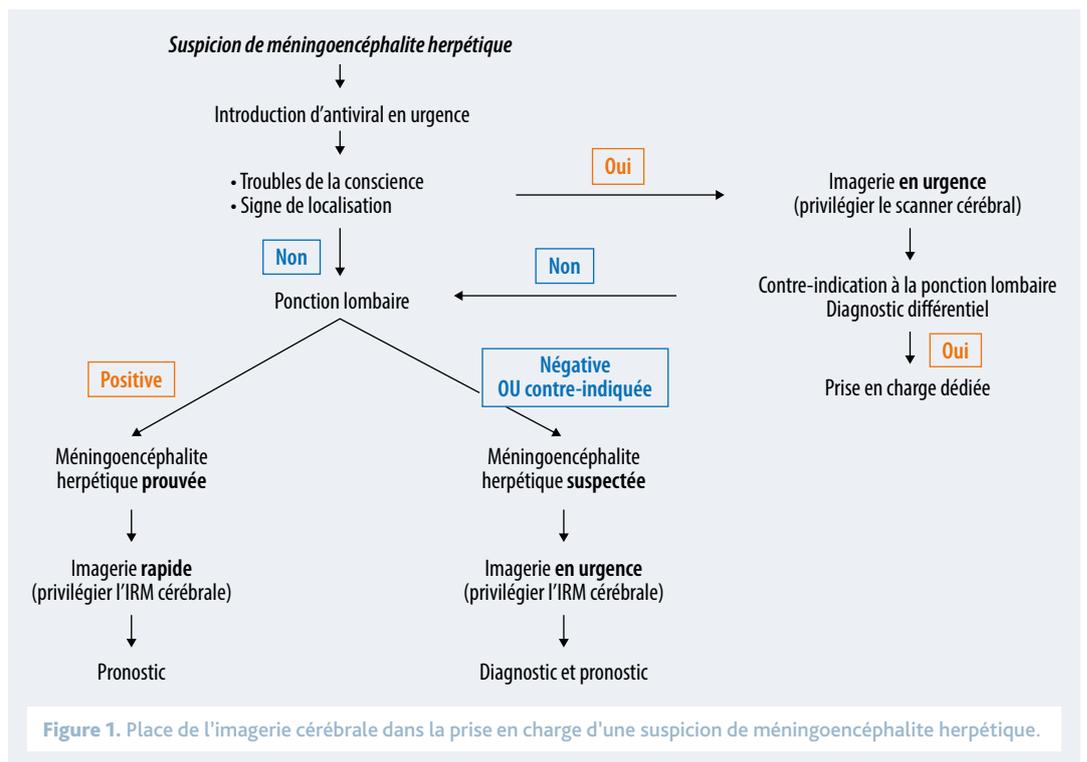


Figure 1. Place de l'imagerie cérébrale dans la prise en charge d'une suspicion de méningoencéphalite herpétique.

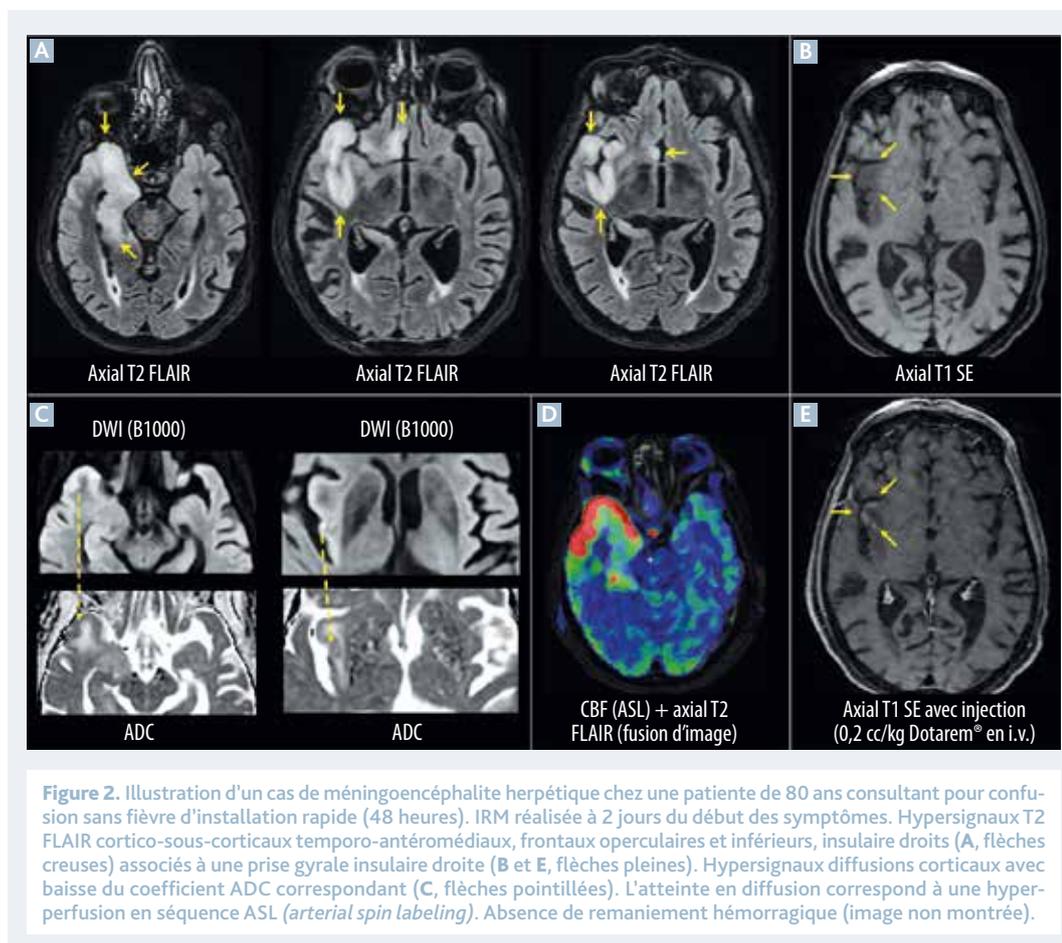


Figure 2. Illustration d'un cas de méningoencéphalite herpétique chez une patiente de 80 ans consultant pour confusion sans fièvre d'installation rapide (48 heures). IRM réalisée à 2 jours du début des symptômes. Hypersignaux T2 FLAIR cortico-sous-corticaux temporo-antéromédiaux, frontaux operculaires et inférieurs, insulaire droits (A, flèches creuses) associés à une prise gyrale insulaire droite (B et E, flèches pleines). Hypersignaux diffusifs corticaux avec baisse du coefficient ADC correspondant (C, flèches pointillées). L'atteinte en diffusion correspond à une hyperperfusion en séquence ASL (*arterial spin labeling*). Absence de remaniement hémorragique (image non montrée).

tibilité magnétique, une imagerie T1 sans et avec injection. Les principaux diagnostics différentiels en imagerie sont :

- les lésions tumorales gliales qui associent des anomalies corticales et de la substance blanche adjacente, et peuvent s'associer à des zones hypercellulaires en diffusion et à des prises de contraste variables ;
- l'état post-critique : l'œdème et la prise de contraste gyrale peuvent mimer (ou s'associer à) un processus encéphalitique, mais les anomalies sont souvent hémisphériques et transitoires ;
- l'infarctus sylvien : la clinique (déficit neurologique brutal d'emblée maximal), le caractère unilatéral des anomalies IRM et leur systématisation à un territoire vasculaire redressent le diagnostic ;
- les contusions corticales post-traumatiques, du fait du tropisme privilégié de ces atteintes en région temporopolaire et basifrontale ;
- les autres encéphalites virales (notamment HHV-6) ont des présentations IRM plus frustes,

souvent symétriques et restreintes aux régions temporales internes ;

- les encéphalites dysimmunitaires ont des présentations cliniques plus lentes, avec des anomalies IRM qui, lorsqu'elles existent, prédominent en limbique et ne s'associent pas à des remaniements hémorragiques.

Le suivi par IRM de ces patients, lorsqu'il est réalisé, retrouve le plus souvent une évolution vers l'encéphalomalacie des régions initialement affectées. Il faut noter que la charge lésionnelle sur l'IRM cérébrale initiale a été rapportée comme facteur indépendant de mauvais pronostic à 3 mois [11].

L'électroencéphalogramme peut apporter des arguments supplémentaires en montrant des ondes non spécifiques à type de ralentissement global du tracé, des foyers lents, des éléments épileptiques. Il existe des patterns spécifiques de l'herpès avec un tableau de rythme pseudopériodique durant 2 à 3 secondes, uni- ou bilatéral, précoce, plutôt au niveau frontal ou temporal.

Quelle prise en charge ?

Méningite herpétique

La prise en charge thérapeutique des méningites à HSV-2 est impérative en cas d'immunodépression, mais chez l'immunocompétent, les modalités de prise en charge sont partagées entre absence de traitement et surveillance ou traitement dans les formes très symptomatiques.

Toute confusion fébrile doit faire évoquer ce diagnostic et instaurer un traitement par aciclovir par voie i.v. dans l'attente des résultats.

Encéphalite ou méningoencéphalite à HSV-1 [12]

Le traitement initial doit être débuté dès la suspicion clinique par de l'aciclovir par voie i.v. à 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 14 à 21 jours avec une bonne hydratation et une surveillance de la fonction rénale, voire une adaptation à la fonction rénale [2, 8].

Il n'y a pas d'indication à une PCR de contrôle dans le LCS si l'évolution clinique est favorable. La mortalité sans traitement est de 70 %. Les facteurs de risque associés à une évolution défavorable sont un âge inférieur à 50 ans, avoir une fièvre supérieure à 38,3 °C, nécessiter une ventilation invasive, avoir une atteinte à l'IRM, une charge virale dans le LCS supérieure à 3 log, dt un délai de plus de 2 jours entre l'hospitalisation et l'introduction de l'aciclovir [13, 14].

Le pronostic à 6 mois de l'encéphalite à HSV-1 est médiocre avec 15 % de décès, 20 % de symptômes sévères, 26 % de symptômes modérés, 23 % de symptômes minimes [14]. Seulement 14 % des patients ont une récupération ad integrum.

Conclusion

HSV-1 est la 1^{re} cause d'encéphalite infectieuse. Toute confusion fébrile doit faire évoquer ce diagnostic. La gravité de l'atteinte et le pronostic sont étroitement liés à la rapidité de diagnostic et d'introduction de l'aciclovir par voie intraveineuse. ■

V. Pourcher et T. Samoyeau
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts en relation
avec cet article.

Références bibliographiques

- Mailles A et al. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49(12):1838-47.
- Venkatesan A. Advances in infectious encephalitis: etiologies, outcomes, and potential links with anti-NMDAR encephalitis. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(6):594-9.
- Boucher A et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect* 2017;47(3):221-35.
- Mailles A et al. Changing profile of encephalitis: Results of a 4-year study in France. *Infect Dis Now* 2022;52(1):1-6.
- Mailles A et al. Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. *Clin Infect Dis* 2012;54(10):1455-64.
- Sabah M et al. Herpes simplex encephalitis. *BMJ* 2012;344:e3166.
- Jakobsen A et al. Herpes Simplex Virus 2 Meningitis in adults: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2022;75(5):753-60.
- Stahl JP et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect* 2017;47(3):179-94.
- Granerod J et al. Neuroimaging in encephalitis: analysis of imaging findings and interobserver agreement. *Clin Radiol* 2016;71(10):1050-8.
- Anne G, Osborn GLH, Karen L. Salzman Osborn's Brain. Elsevier, 2017; p. 364-8.
- Sarton B et al. Assessment of magnetic resonance imaging changes and functional outcomes among adults with severe herpes simplex encephalitis. *JAMA Netw Open* 2021;4(7):e2114328.
- Goulenok T et al. Management of adult infectious encephalitis in metropolitan France. *Med Mal Infect* 2017;47(3):206-20.
- Jaquet P et al. Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2019;45(8):1103-11.
- Raschilas F et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35(3):254-60.

Effets indésirables dermatologiques et nouveaux traitements de la SEP

Cutaneous side effects of recent disease modifying therapies in multiple sclerosis

M. Mossad*, E. Maillart*



M. Mossad

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC), touchant environ 2,8 millions de personnes dans le monde. La prévalence en France est de 120 000 patients environ, et l'incidence est estimée à environ 5 000 nouveaux cas par an. L'âge moyen au diagnostic est de 32 ans. La majorité des patients évolue sur un mode rémittent, c'est-à-dire avec des poussées cliniques (nouveaux symptômes neurologiques progressant sur plusieurs semaines) ou avec des nouvelles lésions sur l'IRM sans symptomatologie associée. Le traitement de fond des formes rémittentes a pour objectif de diminuer le risque de nouvelles poussées et de nouvelles lésions à l'imagerie. Les progrès de ces 15 dernières années nous ont permis d'être ambitieux et de viser l'absence d'évolution (par ex. : absence de poussée, stabilité de l'examen clinique et de l'IRM). Cependant, ces nouvelles thérapies s'accompagnent d'effets indésirables actuellement bien identifiés, qui demandent à être surveillés. Nous nous intéresserons dans cette mise à jour, aux effets indésirables dermatologiques des traitements de la SEP utilisés ces 15 dernières années.

Tériflunomide

Mode d'action

➤ Le tériflunomide est un traitement disponible en France depuis 2014. Il inhibe de façon réversible une enzyme mitochondriale-clé impliquée dans la synthèse des bases pyrimidiques pour la réplication de l'ADN, et réduit ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B (*figure, étape 2, p. 34*) [1].

Effets indésirables cutanés

- Absence d'augmentation du risque infectieux (viral, bactérien, fongique) établie sous tériflunomide (grade C) [2], en particulier du risque infectieux cutané.
- Absence d'augmentation du risque de cancer, en particulier cutané.
- Des cas de réactions cutanées graves ont été rapportées, comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique [3] et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophiles et manifestations systémiques (DRESS) [4], dans les 1^{es} semaines de traitement. Le pronostic étant très sévère, en cas de suspicion, il est nécessaire de procéder à l'arrêt immédiat du tériflunomide (et de tout autre traitement potentiellement incriminé) et de réaliser en urgence une procédure d'élimination accélérée.
- Des poussées de psoriasis, notamment psoriasis pustuleux [5], ou une aggravation d'un psoriasis pré-existant ont été décrites.

Prévention

Il est recommandé au neurologue d'informer le patient, lors de la prescription, de possibles effets indésirables cutanés rares mais graves.

Diméthyl fumarate et diroximel fumarate

Mode d'action

Le diméthyl fumarate (disponible depuis 2014 en France), active la voie Nrf 2 (*nuclear factor*

* Département de neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris; centre de ressources et de compétences sclérose en plaques, Paris.

Résumé

Les effets indésirables dermatologiques des traitements de fond de la SEP sont dominés par les infections virales, en particulier herpétiques. Les analogues de sphingosine-1-phosphate semblent exposer à un risque augmenté de cancer cutané, et leur prescription nécessite une surveillance dermatologique régulière. Il est recommandé d'informer les patients, avec des séances d'éducation sur les règles de prévention (protections solaires, autodépistage) et les signes d'alerte. Une collaboration étroite entre le neurologue et le dermatologue est indispensable.

Mots-clés

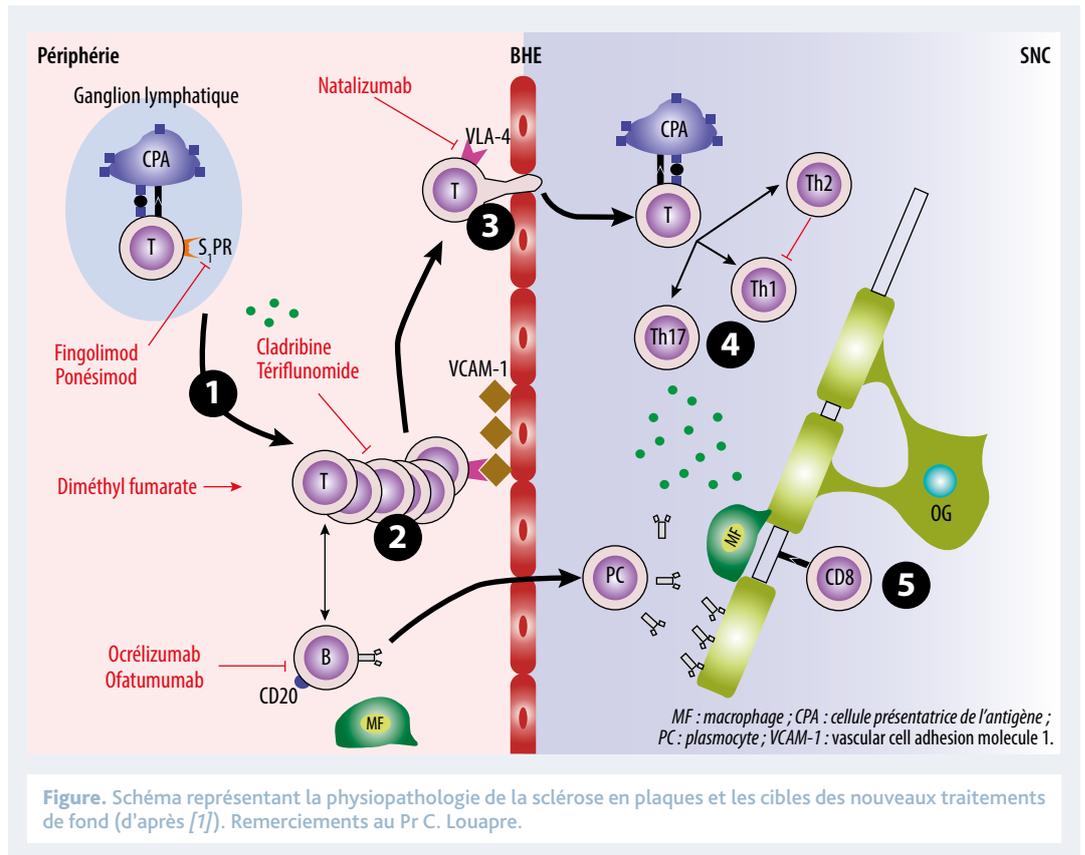
Sclérose en plaques
Cancer cutané
Infection herpétique
HPV

Summary

The most frequent dermatological adverse effects of disease modifying therapies in multiple sclerosis are viral infections, especially herpetic infections. Sphingosine-1-phosphate-receptor modulators seem to increase the risk of skin cancer. Therefore, close regular dermatological monitoring is required. It is recommended to inform patients about dermatological adverse effects, with therapeutic education on prevention guidelines (sun protection, self-screening), and warning signs. Close collaboration between the neurologist and dermatologist is essential.

Keywords

Multiple sclerosis
Skin cancer
Herpetic infection
HPV



(erythroid-derived 2)-like 2), favorisant une réduction de la production des radicaux libres. Il entraînerait aussi une diminution des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β et IL-6) avec une diminution de l'activation de la microglie (figure, étape 2). Le diroximel fumarate (disponible depuis 2022 en France) est métabolisé en monométhyl fumarate, tout comme le diméthyl fumarate. Les effets indésirables attendus devraient être semblables à ceux rapportés sous diméthyl fumarate.

Effets indésirables cutanés

➤ En l'absence de lymphopénie chronique, aucune augmentation du risque infectieux (viral, bactérien, fongique) n'a été établie sous diméthyl fumarate (grade C) [2]. Des cas de zona ont été rapportés [6],

parfois graves, surtout en présence d'une lymphopénie (parfois portant uniquement sur les CD8).

- Absence d'augmentation du risque de cancer, en particulier cutané.
- Bouffées congestives: lors des études pivots, cet effet indésirable médié par les prostaglandines était rapporté chez 34 % des patients, le plus souvent d'intensité légère à modérée, et diminuant après quelques semaines.
- De rares cas d'anaphylaxie ont été mentionnés, le plus souvent après la première dose, dont le mécanisme n'est pas connu.

Prévention

Une information sur de possibles effets indésirables cutanés (bouffées congestives) est nécessaire. Il est

recommandé de consulter en cas de symptômes évocateurs de réaction d'anaphylaxie (dyspnée, hypotension, angio-œdème, rash). Il est conseillé de délivrer une information sur l'augmentation du risque des infections herpétiques et de la nécessité de consulter pour un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement adapté.

Fingolimod et ponésimod

Mode d'action

Le fingolimod (disponible en France depuis 2011), immunosuppresseur sélectif, est un ligand des récepteurs sphingosine 1-phosphate (S1P1 à S1P5). Cette famille de récepteurs a une expression ubiquitaire dans l'organisme, notamment dans le système immunitaire et le cerveau. La liaison aux récepteurs exprimés par les lymphocytes conduit ces derniers à être "séquestrés" dans les organes lymphoïdes, ce qui est à l'origine de la lymphopénie périphérique et d'une diminution du nombre de lymphocytes pénétrant dans le système nerveux central (*figure, étape 1*) [1].

Effets indésirables cutanés

► Une augmentation du risque d'infections virales (virus du groupe herpès [7], HPV [8]) a été établie sous fingolimod (grade C) [2]. Des cas d'encéphalites sévères à HSV et VZV mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés, et ce à n'importe quel moment du traitement [9, 10]. Des cas rares d'atteinte dermatologique dus à d'autres agents infectieux ont été rapportés (comme des cas de cryptococcose cutanée) [10].

► L'étude de base de la pharmacovigilance de la Food and Drug Administration (FDA) entre 2004 et 2020 a retrouvé un signal concernant les cancers de la peau (odds ratio ajustés = 4,54 (IC₉₅ : 3,86-5,32)) sous fingolimod par rapport aux autres traitements de fond de la SEP [11]. Une étude récente a montré que, in vitro, les analogues des S1P augmentaient la prolifération des lignées cellulaires mélanocytaires [12].

Prévention

D'après les recommandations de la Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) [2], en plus du bilan infectieux préthérapeutique minimal,

il est préconisé d'effectuer une sérologie VZV avant l'instauration d'un traitement par fingolimod (grade C). En cas de sérologie négative et d'absence d'antécédent de varicelle documentée, une vaccination contre le VZV (avec 2 injections à 1 mois d'intervalle) est recommandée avec un délai d'au moins 4 semaines avant l'instauration du fingolimod. De même, il est recommandé d'envisager la vaccination contre l'HPV (si non faite précédemment) et d'effectuer un examen de dépistage de l'HPV. Il est préconisé de faire réaliser, dans l'année précédant ou suivant l'instauration, un examen dermatologique ainsi qu'un suivi régulier [13].

Il est conseillé de délivrer une information sur l'augmentation du risque des infections herpétiques et sur la nécessité de consulter pour un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement adapté.

Le ponésimod (disponible depuis 2021 en France) est un agoniste des récepteurs de la S1P, avec un spectre d'action plus étroit (uniquement S1P1). Des cas d'infections à virus herpès ont été rapportés dans l'étude pivot du ponésimod. Certains effets indésirables rapportés sous fingolimod n'ont pas été rapportés dans le plan de développement du ponésimod, forcément plus récent. On restera cependant vigilant en appliquant les mêmes règles de surveillance que celles préconisées sous fingolimod.

Natalizumab

Mode d'action

Le natalizumab (disponible en France depuis 2007) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha 4$ (VLA-4), exprimée à la surface des lymphocytes activés et des monocytes. Cette molécule est un ligand des molécules d'adhésion (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) exprimées sur l'endothélium. En bloquant l'interaction VLA-4/VCAM, le natalizumab inhibe la fixation des lymphocytes activés sur l'endothélium, et empêche ainsi le passage de ces cellules immunocompétentes à travers la barrière hématoencéphalique (BHE), et donc leur entrée dans le système nerveux central (*figure, étape 3*) [1].

Effets indésirables cutanés

► Une augmentation du risque d'infections virales (virus du groupe herpès) a été établie sous natalizumab (grade C) [2]. Des cas rares d'infections der-

Références
bibliographiques

1. Linker RA et al. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:558-65.
2. Papeix C et al., French group for recommendations in multiple sclerosis (France4MS), Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP), Co-Chairs, Group of evaluators Coordinators, et al. Infections and multiple sclerosis: recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177(8):980-94.
3. Gerschenfeld G et al. Fatal toxic epidermal necrolysis in a patient on teriflunomide treatment for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21(11):1476-7.
4. Khurana D et al. Teriflunomide-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2021;46(1):166-9.
5. Negrotto L, Correale J. Palmar pustular psoriasis associated with teriflunomide treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2019;27:400-2.
6. Kim T et al. Expanding spectrum of opportunistic infections associated with dimethyl fumarate. *Mult Scler J* 2021;27(8):1301-5.
7. Arvin AM et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk Assessment and Consensus Recommendations for Management. *JAMA Neurol* 2015;72(1):31.
8. Mhanna E et al. Human papillomavirus lesions in 16 MS patients treated with fingolimod: Outcomes and vaccination. *Mult Scler J* 2021;27(11):1794-8.
9. Pfender N et al. Reactivation of herpesvirus under fingolimod: a case of severe herpes simplex encephalitis. *Neurology* 2015;84(23):2377-8.
10. Sharma K et al. A comprehensive review of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cryptococcal infections associated with sphingosine-1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2022;59:103675.



Retrouvez
l'intégralité
des références
bibliographiques
sur www.edimark.fr

matologiques par d'autres agents ont été rapportés (candidose cutanée étendue [14]).

➤ Malgré des cas isolés de mélanomes rapportés, les études de suivi avec des méthodes robustes n'ont pas retrouvé d'association entre le natalizumab et une augmentation du risque oncologique, en particulier cutané [15].

➤ Des réactions d'hypersensibilité (le plus souvent durant les 1^{res} cures) peuvent survenir durant la perfusion ou dans l'heure qui suit, avec éruption cutanée, telle que l'urticaire.

Prévention

Il est recommandé au neurologue d'informer le patient de possibles réactions d'hypersensibilité qui seront surveillées lors de l'administration en hôpital de jour. Il est conseillé de délivrer une information sur l'augmentation du risque des infections herpétiques et la nécessité de consulter en cas de suspicion pour un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement adapté.

Ocrélizumab et ofatumumab

Mode d'action

L'ocrélizumab (disponible en France depuis 2019) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur CD20, exprimé à la surface des lymphocytes B. Les mécanismes précis d'action de l'ocrélizumab dans la SEP ne sont pas complètement élucidés, mais il est supposé qu'ils impliquent une immunomodulation par la réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20 (*figure, étape 2, p. 34*) [1].

Effets indésirables cutanés

➤ Une augmentation du risque infectieux (bactérien, viral et fongique) a été établie sous anti-CD20 chez les patients SEP (grade C), en particulier des infections à herpès [2]. Des cas d'infections herpétiques génitales sévères ont été rapportés [16].

➤ Dans les phases d'extension, les taux d'incidence de cancer ne diffèrent pas des taux d'incidence observés dans la population générale. Les études de cohorte du rituximab (anti-CD20 très proche de l'ocrélizumab, utilisé depuis plus longtemps et dans d'autres indications) n'ont pas retrouvé d'élévation du risque de cancer, en particulier cutané [15, 17].

➤ Des réactions à la perfusion (liées à un relargage de cytokines) peuvent survenir au cours de n'importe quelle perfusion (plus fréquemment la première) et dans les 24 heures qui suivent. Elles peuvent entraîner un prurit, un rash cutané et un érythème.

➤ Des cas de psoriasis de novo ou d'aggravation de psoriasis ont été rapportés sous anti-CD20 [18, 19].

Prévention

Il est recommandé au neurologue d'informer le patient de possibles réactions à la perfusion qui seront surveillées lors de l'administration en hôpital de jour. Il est conseillé de délivrer une information sur l'augmentation du risque des infections herpétiques et la nécessité de consulter en cas de suspicion pour un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement adapté.

L'ofatumumab (disponible depuis 2021 en France) est un anticorps monoclonal anti-CD20 dont l'épitope est différent de celui de l'ocrélizumab, qui s'administre en auto-injection sous-cutanée mensuelle. Des réactions au site d'injection sont rapportées dans environ 10 % des cas, toujours légères à modérées, surtout lors des premières injections, et comprennent érythème, prurit, œdème et douleur.

Cladribine

Mode d'action

La cladribine (disponible en France depuis 2020) est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine, qui interfère dans la synthèse et la réparation de l'ADN. Cette molécule, active sous forme phosphorylée, entraîne la déplétion sélective des lymphocytes B et T (*figure, étape 2, p. 34*) [1]. C'est un traitement par voie orale, qui s'administre de façon séquentielle (5 jours puis 5 jours le mois suivant, schéma répété l'année suivante). La cladribine occasionne une lymphopénie maximale à 9 semaines, mais qui peut être prolongée sur plusieurs mois.

Effets indésirables cutanés

➤ Une augmentation du risque d'infections virales (virus du groupe herpès) a été établie sous cladribine (grade C) [2], en particulier dans les études pivots par rapport au groupe placebo [20].

Tableau. Récapitulatif des effets indésirables dermatologiques des nouveaux traitements de fond de la sclérose en plaques.

	Effets indésirables dermatologiques			Avant de commencer le traitement	Suivi du traitement
	Infectieux	Néoplasiques	Autres		
Tériflunomide	–	–	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS Psoriasis 	Éducation du patient	–
Diméthyl fumarate Diroximel fumarate	Famille herpès dont VZV	–	<ul style="list-style-type: none"> Bouffées congestives Anaphylaxie (rare) 	Éducation du patient	Éducation du patient sur les infections herpétiques
Fingolimod Ponésimod	Famille herpès dont VZV HPV	<ul style="list-style-type: none"> Carcinome basocellulaire et spinocellulaire Mélanome 	–	<ul style="list-style-type: none"> Sérologie VZV : si négative et absence d'antécédent de varicelle documentée, vaccination contre le VZV Discuter vaccination HPV Examen gynécologique, avec examen de dépistage de l'HPV Examen dermatologique dans l'année qui précède ou qui suit l'instauration 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance dermatologique et gynécologique régulière Éducation du patient, sur les infections herpétiques et suspectes
Natalizumab	Famille herpès dont VZV	–	Réaction à la perfusion	Éducation du patient	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance de la perfusion Éducation du patient, sur les infections herpétiques
Ocrélizumab (OCR) Ofatumumab (OFA)	Famille herpès dont VZV	–	<ul style="list-style-type: none"> Réaction à la perfusion (OCR) Réaction au site d'injection (OFA) Psoriasis 	Éducation du patient, sur les infections herpétiques	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance de la perfusion/du site d'injection Éducation du patient, sur les infections herpétiques
Cladribine	Famille herpès dont VZV	–	–	<ul style="list-style-type: none"> Sérologie VZV et vaccination recommandée si sérologie négative et pas d'antécédent 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie antiherpétique si lymphocytes < 200/mm³ (à discuter entre 200-500) Éducation du patient, sur les infections herpétiques

► Dans l'étude pivot [21], 3 cas de cancer avaient été décrits dans le groupe traité dont un mélanome, sans aucun cas dans le groupe placebo. Une méta-analyse en 2015 [22], puis une étude de l'ensemble des patients inclus dans les études portant sur la cladribine [23] n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque oncologique, en particulier cutané.

Prévention

D'après les recommandations de la SFSEP [2], en plus du bilan infectieux préthérapeutique minimal, il est préconisé d'effectuer une sérologie VZV avant l'instauration d'un traitement par cladribine (grade C). En cas de sérologie négative, une vaccination contre le VZV (avec 2 injections à 1 mois d'intervalle) est recommandée avec un délai de 4 à 6 semaines avant l'instauration de la cladribine.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) recommande un traitement prophylactique antiherpétique en cas de lymphopénie profonde infé-

rieure à 200/mm³. Ce traitement peut se discuter au cas par cas pour une lymphopénie prolongée entre 200 et 500/mm³, en tenant compte de l'âge du patient, de la durée de la lymphopénie et des antécédents d'infection à VZV [24].

Conclusion

Les effets indésirables dermatologiques des traitements de fond de la SEP sont dominés par les infections virales. Une classe thérapeutique, les analogues des S1P, nécessite une surveillance particulière en raison d'un signal de pharmacovigilance concernant une augmentation du risque de cancer cutané. Il est recommandé de bien informer les patients, avec des séances d'éducation sur les règles de prévention (protections solaires, autodépistage), et les signes d'alerte dermatologique, d'autant que les traitements de fond de la SEP sont prescrits durant de nombreuses années. Une collaboration étroite entre le neurologue et le dermatologue est indispensable. ■

M. Mossad déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis et Sandoz (bourses de voyage).

E. Maillart déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi et Teva (honoraires de consulting et de conférences, bourses de voyages), et un soutien à la recherche de la part de Biogen et de la Fondation ARSEP.

Références bibliographiques (suite de la page 37)

11. Stamatellos VP et al. S1P receptor modulators in Multiple Sclerosis: Detecting a potential skin cancer safety signal. *Mult Scler Relat Disord* 2022;59:103681.
12. Ruetsch-Chelli C et al. Sphingosine-1 Phosphate Receptor Modulators Increase In Vitro Melanoma Cell Line Proliferation at Therapeutic Doses Used in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 2023;12(1):289-302.
13. Durand-Dubief F et al. Recommendations: SEP et cancer. *JNLF* 2023.
14. Gutwinski S et al. Severe cutaneous Candida infection during natalizumab therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(6):521-3.
15. Alping P et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Ann Neurol* 2020;87(5):688-99.
16. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221-34.
17. Wadström H et al. Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med* 2017;177(11):1605-12.
18. Jakob Brecl G et al. Psoriasis caused by ocrelizumab in two persons with primary progressive multiple sclerosis. *Int J Dermatol* 2022;61(9):e322-e324.
19. Porwal MH et al. Disproportional increase in psoriasis reports in association with B cell depleting therapies in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;63:103832.
20. Cook S et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;29:157-67.
21. Giovannoni G et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):416-26.
22. Pakpoor J et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(6):e158.
23. Leist T et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102572.
24. Sørensen PS et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420935019.

Toxidermies graves associées aux médicaments antiépileptiques

Severe cutaneous adverse drug reactions induced by antiepileptic medications

L. Cousyn*



Lors de l'introduction de certaines molécules antiépileptiques, une surveillance cutanée s'impose – et ce durant toute la phase de titration – en raison d'un risque accru de manifestations allergiques. L'urgence est aux toxidermies graves, réactions immuno-allergiques retardées, survenant de plusieurs jours à plusieurs semaines après l'instauration du traitement, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Reconnaître une toxidermie grave

Deux tableaux cliniques de toxidermie grave associée aux médicaments antiépileptiques peuvent se rencontrer.

Le spectre de la nécrolyse épidermique

Il est caractérisé par des lésions érythémateuses extensives et bulleuses, avec un décollement épidermique laissant apparaître un derme rouge vif, prédominant au niveau du visage, du tronc et de la partie proximale des membres, associées à une atteinte fréquente des muqueuses [1] (figure 1). Le délai d'apparition des lésions cutanées est classiquement de 4 à 28 jours après exposition au médicament incriminé.

La classification de la nécrolyse épidermique est clinique et repose sur l'étendue de décollement de la surface cutanée [1] :

- inférieure à 10 % : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ;
- 10 à 29 % : syndrome de chevauchement SJS-nécrolyse épidermique toxique ;
- supérieure à 30 % : nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell.



Figure 1. Décollement cutané au cours d'une nécrolyse épidermique toxique.

Des manifestations plus générales, comprenant une fièvre et un syndrome pseudogrippal, accompagnent le tableau dermatologique.

Son incidence est de 2 cas par million d'habitants par an. Le risque de SJS/NET chez les patients commençant un traitement par lamotrigine ou phénytoïne est de 4,5 cas pour 10 000 patients traités, et de 2 cas pour 10 000 pour la carbamazépine [2].

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Les manifestations cutanées comprennent un œdème de la face, un exanthème polymorphe (maculopapules, purpura) étendu et pouvant évoluer jusqu'à l'érythrodermie (figure 2), et parfois des lésions pustuleuses, qui apparaissent 2 à 6 semaines après l'exposition médicamenteuse [1]. Une fièvre,

* Département de neurologie, unité d'épilepsie, AP-HP, hôpital de la Pitié-Salpêtrière; Sorbonne Université; Institut du Cerveau, Paris.

Points forts⁺⁺

» La nécrolyse épidermique (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) sont des toxidermies graves apparaissant respectivement 4 à 28 jours et 2 à 6 semaines après une exposition médicamenteuse.

» Les molécules antiépileptiques les plus incriminées sont celles contenant un noyau aromatique : lamotrigine, carbamazépine, oxcarbazépine, acétate d'eslicarbazépine, phénytoïne et phénobarbital.

» En cas de toxidermie grave, un arrêt de la molécule antiépileptique incriminée s'impose dès que possible. La surveillance et la gestion de l'épilepsie seront nécessaires afin d'éviter une recrudescence des crises dues au sevrage médicamenteux.

» Titration progressive, éviction des molécules aromatiques en cas d'antécédent d'allergie, et si besoin génotypage HLA-B*15:02 permettent de diminuer le risque d'allergie cutanée grave aux antiépileptiques.

Mots-clés

Toxidermie grave

Allergie cutanée

Antiépileptiques



Figure 2. DRESS après prise de carbamazépine.

un syndrome pseudogrippal et une polyadéno-pathie peuvent précéder les lésions cutanées, et le bilan sanguin met classiquement en évidence une hyperéosinophilie $> 700/\text{mm}^3$ et des lymphocytes atypiques [1]. Le risque de DRESS lors de l'introduction de carbamazépine et de phénytoïne est estimé à 1-4,5 cas sur 10 000 patients traités [3].

Molécules antiépileptiques les plus incriminées

Les molécules antiépileptiques avec un noyau aromatique

Parmi les molécules antiépileptiques, celles contenant un noyau aromatique dans leur structure sont les plus susceptibles de provoquer des toxidermies graves.

◆ Lamotrigine

Molécule à spectre d'action large agissant sur les canaux sodiques voltage-dépendants, elle est prescrite dans les épilepsies focales et généralisées, avec un bon profil de tolérance. Le risque d'allergie cutanée grave – estimé à 0,04 % pour SJS/NET et moins de 0,1 % pour DRESS – peut être significativement diminué en introduisant progressivement la lamotrigine, par paliers de 25 mg toutes les 2 semaines [4, 5]. De même, il convient de redoubler d'attention chez les patients déjà traités par valproate, inhibiteur de la glucuronisation de

la lamotrigine : il diminue le métabolisme de la lamotrigine et augmente ainsi ses concentrations plasmatiques, ce qui implique une phase de titration plus lente.

◆ Carbamazépine

Molécule principalement utilisée dans les épilepsies focales, la carbamazépine bloque également les canaux sodiques voltage-dépendants. Le risque de toxidermie grave est globalement estimé à 1-6 cas pour 10 000 patients traités, avec cependant une incidence plus élevée dans certaines populations asiatiques, notamment celles d'origine chinoise Han où la prévalence de SJS/NET s'élève à 1 pour 400 [6, 7]. Une prédisposition génétique à développer un SJS/NET sous carbamazépine a été attribuée à l'allèle HLA-B*15:02 – particulièrement prévalente dans les populations d'origine chinoise Han et d'Asie du Sud-Est (jusqu'à 15 %) [8]. Une association entre l'allèle HLA-A*31:01 et la survenue de SJS/NET ou de DRESS a été également rapportée dans des populations japonaises et européennes [8].

◆ Oxcarbazépine

Une association significative entre l'allèle HLA-B*15:02 et le risque de SJS/NET a également été mise en évidence dans les populations chinoises et thaïlandaises sous oxcarbazépine, dérivé structurel de la carbamazépine indiqué dans les épilepsies focales [9].

◆ L'acétate d'eslicarbazépine

Dérivé le plus récent des carboxamides indiqué dans les épilepsies focales, il est hydrolysé en eslicarbazépine, un des métabolites actifs de l'oxcarbazépine. En raison de sa similarité structurale avec la carbamazépine et l'oxcarbazépine, les recommandations concernant le risque de toxidermie grave sont considérées comme identiques.

◆ Phénytoïne

Bloqueur sodique de 1^{re} génération, son utilisation est de moins en moins courante en pratique clinique, compte tenu de ses effets indésirables et de son fort potentiel inducteur enzymatique. Les risques de SJS/NET et de DRESS sont estimés respectivement

Highlights

» *Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) are severe cutaneous adverse drug reactions occurring respectively 4 to 28 days and 2 to 6 weeks after drug exposure.*

» *The most frequently incriminated antiseizure drugs include an aromatic ring: lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, phenytoin, and phenobarbital.*

» *In severe cutaneous adverse drug reactions, the offending antiseizure drug must be discontinued as soon as possible. Epilepsy must be monitored and managed to avoid a recurrence of seizures due to drug withdrawal.*

» *Progressive titration, avoiding aromatic molecules in case of allergy history, and if necessary, HLA-B*15:02 genotyping, may reduce the risk of severe cutaneous allergy to antiseizure drugs.*

Keywords

Severe cutaneous adverse drug reactions

Cutaneous allergy

Antiseizure drugs

Références
bibliographiques

1. Duong TA et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390(10106):1996-2011.
2. Frey N et al. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017;58(12):2178-85.
3. Kardaun SH et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1071-80.
4. Mockenhaupt M et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64(7):1134-8.
5. Fowler T et al. Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out-patient setting. *Seizure* 2019;72:61-70.
6. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49(2):542-6.
7. Chen Z et al. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. *Neurology* 2014;83(22):2077-84.
8. Mullan KA et al. HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *HLA* 2019;93(6):417-35.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

L. Cousyn déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

à 6,9 et 2,3-4,5 cas pour 10 000 patients traités en Europe, et 24 et 21 cas pour 10 000 patients en Asie [4, 10, 11].

◆ Phénobarbital

Barbiturique de 1^{re} génération renforçant la transmission GABAergique, son utilisation actuelle est également limitée (profil de tolérance limité et induction enzymatique puissante). Le risque de SJS/NET est de 8,2 cas pour 10 000 patients traités [4].

Les autres molécules antiépileptiques

Bien que nettement moins fréquents, des cas de toxidermie grave ont été rapportés sous molécules antiépileptiques non aromatiques (zonisamide, valproate, lévétiracétam, etc.) [2, 12]. Cependant, le lien de causalité n'était pas toujours avéré, s'agissant principalement de *case reports*, chez des patients sous polythérapies antiépileptiques.

Toxidermie grave imputée à un médicament antiépileptique : quelle est la conduite à tenir ?

Les grandes étapes de la prise en charge face à une suspicion de toxidermie grave consistent en :

- l'arrêt du médicament antiépileptique incriminé dès que possible ;
- la prise en charge spécifique en milieu hospitalier avec recours possible aux soins intensifs ou de réanimation ;
- la discussion d'un relais de la molécule antiépileptique interrompue : en raison d'un arrêt brutal d'un traitement antiépileptique, le risque est la survenue de crises d'épilepsie consécutives au sevrage médicamenteux. Il convient donc d'estimer ce risque, en fonction du syndrome épileptique, de la fréquence et du type de crises rapportées, et de la posologie à laquelle était prise la molécule antiépileptique –

à dose thérapeutique ou à dose inférieures, en raison d'une période de titration en cours. Si cela s'avère nécessaire, une possibilité serait d'introduire dans un 1^{er} temps un traitement par benzodiazépines. Ensuite, en raison de réactions allergiques croisées rapportées entre les molécules antiépileptiques aromatiques – estimées entre 40 et 60 % [13] –, le choix du traitement antiépileptique de fond s'orientera vers une molécule non aromatique ;

- la déclaration auprès de la pharmacovigilance.

Mesures préventives à adopter

Lors de l'initiation d'une nouvelle molécule antiépileptique, plusieurs mesures permettent de diminuer le risque de toxidermie grave :

- une introduction progressive par paliers sur plusieurs semaines ;
- une titration plus lente de la lamotrigine lorsqu'elle est associée au valproate ;
- l'éviction des médicaments antiépileptiques aromatiques en cas d'un antécédent d'allergie à l'une de ces molécules ;
- le génotypage HLA-B*15:02 haute résolution dans certaines populations asiatiques (chinoises Han, thaïlandaises et autres populations de l'Asie du Sud-Est) avant l'initiation de carbamazépine, oxcarbazépine ou d'acétate d'eslicarbazépine.

Conclusion

Une éruption cutanée inhabituelle d'extension rapidement progressive survenant plusieurs jours à plusieurs semaines après l'introduction d'une molécule antiépileptique – particulièrement si elle contient un noyau aromatique – doit faire évoquer une toxidermie grave et nécessite une prise en charge en urgence. Une titration progressive, l'éviction des médicaments antiépileptiques aromatiques en cas d'antécédent d'allergie, et si besoin le dépistage préalable de l'allèle HLA-B*15:02, permettent de diminuer le risque d'allergie cutanée grave. ■

Références bibliographiques (suite de la page 40)

9. Chen CB et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology* 2017;88(1):78-86.

10. Chung WH et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312(5):525.

11. Yampayon K et al. Influence of genetic and non-genetic factors on phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(7):855-65.

12. Borrelli EP et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with anti-epileptic drugs: an analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Epilepsia* 2018;59(12):2318-24.

13. Hirsch LJ et al. Cross-sensitivity of skin rashes with anti-epileptic drug use. *Neurology* 2008;71(19):1527-34.

Sclérose tubéreuse de Bourneville

S. Dupont*

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie neurocutanée génétique à transmission autosomique dominante, mais le plus souvent due à des mutations de novo (70 % des cas). Sa prévalence est estimée entre 1 sur 8 000 et 1 sur 15 000 à la naissance, elle toucherait actuellement 2 millions de patients dans le monde [1]. La STB est due à des mutations perte de fonction de 2 gènes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13.3) codant pour des protéines qui inhibent indirectement la voie mTOR, voie très impliquée dans la prolifération cellulaire [2]. La conséquence de cette atteinte de gènes suppresseurs de tumeurs est le développement de tumeurs bénignes (hamartomes) affectant différents organes cibles.

Le cerveau (atteinte quasi constante)

Comprend : les dysplasies corticales (tubers), les anomalies radiaires de la substance blanche, les nodules sous-épendymaires (SEN) et les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA) [3]. Les SEN et les SEGA sont histologiquement identiques, mais les SEGA se distinguent par leur localisation, proche des forams interventriculaires, et leur potentiel évolutif, qui peut conduire à un tableau d'hypertension intracrânienne (HIC) aiguë par hydrocéphalie obstructive ; ils sont donc à surveiller très régulièrement. Les conséquences cliniques de cette atteinte neurologique sont multiples, entre autres : l'épilepsie (le plus souvent sévère, précoce et pharmacorésistante, allant jusqu'à des tableaux d'encéphalopathie épileptique) [4], les troubles neurodéveloppementaux (déficience intellectuelle, déficit de l'attention et hyperactivité, troubles du spectre autistique, troubles cognitifs) et l'HIC.

La peau (atteinte quasi constante) [5]

Les atteintes cutanées ou buccales sont d'apparition progressive et additionnelle avec l'âge.

- Chez le nourrisson et le petit enfant : macules hypochromiques ou hypomélaniques, sans topographie particulière, dont la poliose, qui correspond à une zone circonscrite de cheveux hypopigmentés.
- Chez l'enfant et l'adolescent : angiofibromes faciaux identifiables vers l'âge de 3 à 4 ans, suivis de fibromes unguéaux ("tumeurs de Koenen") (figure 1), de plaques fibreuses céphaliques (parfois présentes dès la naissance, très spécifiques de la STB) et lombaires (plaques "peau de chagrin") et de lésions cutanées dites en "confettis" apparaissant dans l'enfance ou au début de l'adolescence, ou plus tard.
- Chez l'adulte : les angiofibromes faciaux deviennent fibreux (figure 2), apparition encore possible de lésions cutanées "en confettis" : nombreuses macules hypopigmentées de 1 à 3 mm de diamètre localisées essentiellement à la partie antérieure des membres inférieurs, parfois présentes sur les bras.
- Des atteintes buccales peuvent également être présentes : puits de l'émail dentaire (dépressions



Figure 1. Tumeur de Koenen au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

*Unité d'épilepsie et de réhabilitation, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP ; centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), UPMC-UMR 7225 CNRS UMRS 975 Inserm ; université Paris-Sorbonne, Paris.

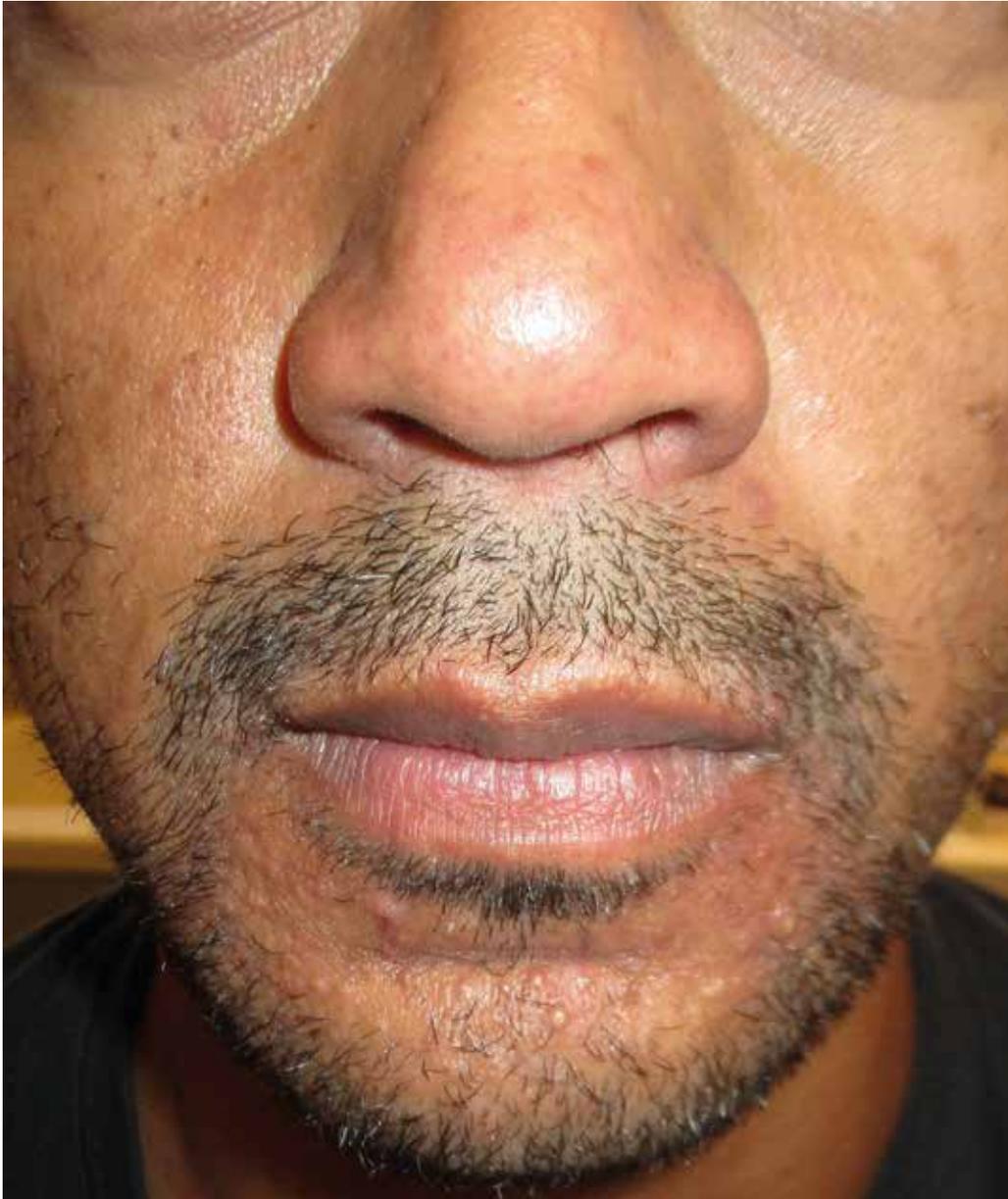


Figure 2. Angiofibrome du visage au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

millimétriques de l'émail dentaire de n'importe quelle surface de la dent), fibromes intra-oraux (le plus souvent gingivaux).

► Plaques achromiques rétinienne : zones d'hypopigmentation de la rétine, n'évoluant pas et sans répercussion clinique.

La rétine

► Hamartomes astrocytaires rétiens multiples, c'est leur caractère multiple qui est évocateur de STB, souvent asymptomatiques, généralement congénitaux et peu évolutifs.

Les reins

L'atteinte rénale est retrouvée dans 80 % des cas à l'âge adulte et constitue souvent un critère de morbidité, imposant une surveillance régulière [6].

- Angiomyolipomes : souvent multiples, ils se développent pendant l'enfance avec un risque plus élevé de croissance à l'adolescence et à l'âge adulte. Ils correspondent à une prolifération de cellules épithélioïdes périvasculaires avec 3 contingents cellulaires (cellules épithélioïdes, tissu adipeux et vaisseaux), ils augmentent de taille avec le temps, nécessitent une surveillance régulière du fait d'un risque de rupture qui peut mettre en jeu le pronostic vital par survenue d'un choc hémorragique.
- Kystes rénaux multiples : 30 à 45 % des cas, parfois liés à une comutation avec le gène adjacent de la polykystose rénale (PKD1).
- Carcinomes rénaux : rares.
- Lithiases rénales : inconstantes.

Le poumon

- La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une prolifération de cellules musculaires lisses entraînant une formation de kystes pulmonaires multiples,

associés à un risque de pneumothorax et d'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique. La LAM survient quasi exclusivement chez la femme adulte. Sa prévalence globale chez la femme atteinte de STB est ainsi estimée à environ 40 % [7]. L'existence d'une LAM est un facteur majeur de gravité de la STB avec mise en jeu du pronostic vital.

- L'hyperplasie micronodulaire multifocale pneumocytaire (MMPH) : une micronodulation centrolobulaire prédominant dans les régions supérieures, et correspondant histologiquement à une prolifération des pneumocytes II, sans spécificité de sexe, peut être associée à une LAM.

Le cœur

- Rhabdomyomes cardiaques [8] : tumeurs le plus souvent ventriculaires et multiples, présentes et détectables dès le stade fœtal, rares et le plus souvent asymptomatiques, mais certaines tumeurs volumineuses peuvent avoir des répercussions cliniques et

Tableau. Critères diagnostiques de sclérose tubéreuse de Bourneville.

Critère diagnostique génétique
Identification d'un variant pathogène du gène TSC1 ou du gène TSC2 L'analyse moléculaire s'avère négative ou incertaine chez 15 à 20 % des patients présentant une STB clinioradiologique. Un test normal ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de STB et ne remet pas en cause le diagnostic clinique lorsqu'il est établi sur les critères diagnostiques suivants.
Critères diagnostiques cliniques
Diagnostic définitif : 2 critères majeurs ou 1 critère majeur associé à ≥ 2 critères mineurs
Diagnostic possible : soit 1 critère majeur, soit ≥ 2 critères mineurs
<i>Critères majeurs</i>
1. Macules hypochromiques (≥ 3; d'au moins 5 mm de diamètre)
2. Angiofibromes du visage (≥ 3) ou plaque fibreuse céphalique
3. Fibromes unguéaux (≥ 2)
4. Plaque "peau de chagrin"
5. Hamartomes rétiniens multiples
6. Tubers corticaux multiples et/ou anomalies radiaires de la substance blanche
7. Nodule sous-épendymaire (SEN)
8. Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)
9. Rhabdomyome cardiaque
10. Lymphangioléiomyomatose (LAM)
11. Angiomyolipomes (≥ 2)
<i>Critères mineurs</i>
1. Lésions cutanées hypochromiques "en confettis"
2. Puits de l'émail dentaire (≥ 3)
3. Fibromes intra-oraux (≥ 2)
4. Tache achromique rétinienne
5. Kystes rénaux multiples
6. Hamartomes non rénaux
7. Lésions osseuses de type ostéosclérose

nécessiteront une surveillance échographique dans la petite enfance, tendent ensuite à diminuer de taille.

L'os [9]

► Lésions peu spécifiques, souvent asymptomatiques et ne nécessitant pas de surveillance : foyers hyperdenses de fixation en scintigraphie, principalement sur les vertèbres et les ceintures, ou lésions kystiques des phalanges et des os longs.

Autres organes moins fréquemment touchés [10]

- Hamartomes non rénaux : angiomyolipomes hépatiques, polypes rectaux hamartomateux, angiomyolipomes surrenaliens, angiomyolipomes ou fibroadénomes de l'hypophyse, du pancréas, des poumons, ou des gonades.
- Tumeurs neuroendocrines.

Diagnostic et traitements

Des critères diagnostiques ont été établis en 2012 [11] et révisés en 2021 [12] (**tableau**). Le pronostic est celui d'une maladie chronique essentiellement influencé par les atteintes neurologiques, psychiatriques, rénales et pulmonaires.

Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire avec une surveillance d'imagerie ciblée multi-organes. Il existe des traitements spécifiques visant à ralentir ou diminuer la croissance des tumeurs : les inhibiteurs de la voie mTOR, dont le sirolimus (également connu sous le nom de rapamycine), et son analogue synthétique RAD001, l'évérolimus.

Ces traitements par inhibiteurs de la voie mTOR peuvent avoir plusieurs cibles au sein de la maladie, et leur indication est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire [10]. Sinon, le traitement reposera sur les médicaments anti-épileptiques essentiellement, la chirurgie et les méthodes de remédiation. ■

Références bibliographiques

1. Henske EP et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16035.
2. Tyburczy ME et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet* 2015;11(11):e1005637.
3. Ridler K et al. Standardized whole brain mapping of tubers and subependymal nodules in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19(9):658-65.
4. Kothare SV et al. Genotype/phenotype in tuberous sclerosis complex: associations with clinical and radiologic manifestations. *Epilepsia* 2014;55(7):1020-4.
5. Kingswood JC et al. TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):2.
6. Kingswood JC et al. Review of the tuberous sclerosis renal guidelines from the 2012 Consensus conference: current data and future study. *Nephron* 2016;134(2):51-8.
7. Moss J et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):669-71.
8. Janson CM et al. Multiple accessory pathways in an infant with cardiac rhabdomyomas and tuberous sclerosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4(4):553-4.
9. Boronat S et al. Sclerotic bone lesions at abdominal magnetic resonance imaging in children with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2016;46(5):689-94.
10. Centres de référence des épilepsies rares du CHU de Lille et de Necker Enfants-Malades, APHP, Paris. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Sclérose tubéreuse de Bourneville. Septembre 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_stb_versionfinale_30_09_2021.pdf
11. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):243-54.
12. Northrup H et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021;123:50-66.

Neurofibromatose

S. Dupont*

Il existe 2 formes de neurofibromatose :

- la neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen : maladie multiviscérale autosomique dominante avec des mutations de novo dans 50 % des cas ;
- la neurofibromatose 2 (NF2) : maladie neurologique autosomique dominante, beaucoup plus rare avec des mutations de novo dans 70 % des cas.

Neurofibromatose 1

La prévalence de la neurofibromatose 1 (NF1) oscille, selon les études, entre 1/3 000 et 1/6 000 [1]. Elle est liée à une mutation du gène NF1, gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17q11.2, codant pour une protéine ubiquitaire : la neurofibromine [2], d'où un potentiel de croissance tumorale, et notamment de neurofibromes (tumeurs bénignes des gaines nerveuses périphériques). C'est une maladie touchant de multiples organes, au premier rang desquels la peau.

Peau

- Taches café-au-lait (TCL) (figure 1) : 1^{res} manifestations de la NF1, quasi constantes (99 % des patients) [3], elles apparaissent précocement, souvent dans les 3 premiers mois de vie, et se multiplient jusqu'à l'âge de 2 ans. Ce sont des macules pigmentées bien délimitées, plus ou moins grandes, ovalaires à contours nets de pigmentation marron, mieux visibles en lumière de Wood, pas de potentiel de dégénérescence.
- Lentigines : également très fréquentes (85 % des cas) [4], elles sont en fait des TCL millimétriques situées dans les grands plis : plis axillaires, inguinaux, cervicaux et sous-mammaires. Cette disposition dans les plis est caractéristique de la NF1.
- Neurofibromes cutanés : tumeurs molles, parfois dépressibles au toucher, mobiles, de couleur chair, rosée ou violacée réparties sur tout le corps, retrouvées chez 95 % des patients (figure 2).
- Neurofibromes sous-cutanés : plus rares (20 % des patients), visibles à l'adolescence sous la forme

de nodules bombant sous la peau, isolés ou groupés en chapelet, sur le trajet de troncs nerveux, sensibles, voire douloureux à la palpation.

- Neurofibromes plexiformes : 20 à 50 % des patients, dilatation tortueuse d'un nerf [5] avec anomalie de la peau en regard qui est pigmentée, molle, d'aspect "fripé", avec une hypertrichose, ils peuvent augmenter de taille et envahir les muscles et les os, voire dégénérer en tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP).
- Neurofibromes internes : multiples localisations dont paraspinale, dépistage en imagerie, ils sont fortement associés au développement des TMGNP.
- Neurofibromes dysplasiques : forme d'évolution vers un TMGNP avec hypermétabolisme en TEP.
- Lésions cutanées diverses : taches violines, xanthogranulome juvénile (papules ou nodules orangés sur la tête et le cou), tumeurs glomiques (des doigts le plus souvent), nævus anémiques (macules blanches), pigmentation généralisée diffuse.

Œil et voies optiques [6]

- Nodules de Lisch : petites surélévations pigmentées de l'iris, asymptomatiques, visibles à la lampe à fente, ils touchent 100 % des patients.
- Taches de Yasunari : taches choroïdiennes visibles en imagerie infrarouge du fond d'œil.
- Gliomes des voies optiques [7] : 15 à 20 % des patients, astrocytomes pilocytiques bénins de bas grade avec un faible potentiel de malignité, sont le plus souvent chiasmatiques, responsables d'une baisse d'acuité visuelle, d'une amputation du champ visuel, voire d'une puberté précoce en cas de localisation chiasmatique avec une répercussion sur l'hypophyse.

Os [8]

- Dysplasie osseuse des os longs : courbure congénitale d'une jambe, fractures à répétition.
- Dysplasies des ailes sphénoïdes : rares, congénitales mais très caractéristiques de la NF1.
- Anomalies de la suture lambdoïde, macrocéphalie.

*Unité d'épilepsie et de réhabilitation, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP ; centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), UPMC-UMR 7225 CNRSUMRS 975 Inserm ; université Paris-Sorbonne, Paris.



Figure 1. Neurofibromatose de type 1.



Figure 2. Neurofibrome du cuir chevelu.

- Dysplasies vertébrales : caractéristiques de NF1.
- Scoliose : 10 à 25 % des cas.
- Troubles de la minéralisation osseuse : détectés en ostéodensitométrie avec 45 % de patients atteints d'ostéopénie et 25 % d'ostéoporose.
- Fibromes non ossifiants : touchent la métaphyse des os longs, découverte souvent fortuite.

Cœur et vaisseaux

- Malformations cardiaques congénitales : essentiellement des sténoses pulmonaires, leur fréquence est mal définie [9].
- HTA souvent liée à une sténose de l'artère rénale.
- Dysplasies vasculaires touchant tous les vaisseaux, dont les artères cérébrales (avec un syndrome de Moyamoya dans les formes les plus graves) [10], les artères rénales, etc.

Cerveau et nerfs périphériques

- Lésions multiples : neurofibromes des nerfs crâniens, neurofibromes des nerfs spinaux, vasculopathies (dysplasies des artères cérébrales), entraînant sur un plan clinique de l'épilepsie (3 à 13 %) [11], des troubles neurodéveloppementaux et cognitifs, souvent visuospatiaux, des neuropathies périphériques, etc. Il faut noter la fréquence des OBNI (objets brillants non identifiés), qui apparaissent dans la petite enfance et se majorent jusqu'à 10 ans, très fréquents (93 %) avant 15 ans, ils régressent ensuite [12]. Il s'agit de lésions en hypersignal T2 et FLAIR, de localisation diverse : ganglions de la base, substance blanche du cervelet, tronc cérébral, souvent diffuses à contour flou, de signification incertaine. À noter également, un risque 2 fois plus élevé de développer une SEP.

Divers

- HTAP (rare), trouble pubertaire et retard staturopondéral.

Diagnostic

Le diagnostic est clinique et repose sur les critères NIH (National Institutes of Health) de 1988 [13], révisés en 2021 [14].

En l'absence de parent atteint de NF1, son diagnostic est posé chez un individu lorsqu'au moins 2 critères sont présents parmi les suivants :

- au moins 6 TCL de plus de 5 mm de diamètre chez un enfant prépubère et de plus de 15 mm chez un individu pubère ;
- des lentignes dans les plis axillaires et/ou inguinaux ;
- au moins 2 neurofibromes, quel qu'en soit le type, ou 1 neurofibrome plexiforme ;
- un gliome des voies optiques ;
- au moins 2 nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente, ou au moins 2 anomalies choroïdiennes (CA) – définies comme des taches hyperréfléctives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT) ou sur les clichés en proche infrarouge (NIR) ;
- une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde, courbure antéro-latérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long ;
- un variant pathogène hétérozygote du gène NF1, avec une fraction allélique de 50 % dans un tissu apparemment normal, tels que les globules blancs.

Chez un enfant qui présente un parent répondant aux critères diagnostiques de NF1 spécifiés au-dessus, la présence d'au moins 1 critère permet de poser le diagnostic de NF1.

Pronostic et évolution

La NF1 est associée à un risque accru de cancers et à une diminution de l'espérance de vie d'environ 10-15 ans par rapport à la population générale [15]. Le risque tumoral et l'évolution imprévisible de la maladie imposent une surveillance régulière.

Les cancers des tissus mous : TMGNP (sarcome des tissus mous) et du cerveau (gliome optique) sont les plus fréquents. Les femmes jeunes porteuses de NF1 ont un risque accru (2 à 5 fois selon les séries) de cancer du sein par rapport à la population générale. D'autres tumeurs sont plus rarement associées au NF1 : phéochromocytome, paragangliome, tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), tumeurs neuroendocrines digestives, rhabdomyosarcomes.

Il n'existe pas de traitement spécifique, le traitement est donc symptomatique (antalgique+++), esthétique (laser) et chirurgical. À noter cependant que plusieurs essais ont montré une efficacité des inhibiteurs de MEK dans le traitement des neurofibromes plexiformes et internes à la fois en termes

de réduction de volume et en termes de symptomatologie (douleurs, signes neurologiques compressifs). Dans le cadre de la NF1, 2 molécules sont accessibles en France : le tramétinib (en solution buvable) et le sélumétinib (en comprimés).

rétiniens pouvant entraîner des décollements de rétine ;

► une atteinte dermatologique : rares TCL et quelques neurofibromes cutanés ou sous-cutanés.

Neurofibromatose 2

La neurofibromatose 2 (NF2) est une maladie touchant essentiellement le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Sa prévalence est de 1 pour 40 000. Elle est liée à une mutation du gène NF2 situé sur 22q11.2, et codant pour une protéine appelée schwannomine. Typiquement, les patients présentent des schwannomes des nerfs auditifs responsables d'une perte auditive, souvent associés à des tumeurs neurologiques centrales. Peuvent s'y associer :

► une atteinte ophtalmologique : cataracte postérieure, gliomes de la papille, méningiome du nerf optique entraînant une perte progressive de la vision d'un œil ou des hamartomes astrocytaires

Diagnostic

Le diagnostic de NF2 est avant tout clinique et repose sur les critères de Manchester [15].

Pour poser un diagnostic de NF2, un patient doit répondre à l'un des critères suivants :

- schwannomes vestibulaires (SV) bilatéraux ;
- un parent du premier degré atteint de la NF2 ET d'un SV unilatéral ;
- parent au premier degré atteint de la NF2 OU d'un SV unilatéral ET de 2 des éléments suivants : méningiome, cataracte, gliome (épendymome intramédullaire), schwannome ;
- méningiome multiple (2 ou plus) ET 2 parmi : SV unilatéral, cataracte, gliome (épendymome intramédullaire), schwannome.

Des études sont en cours avec le bévacizumab [16]. ■

Références bibliographiques

1. Kallionpaa RA et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018;20(9):1082-6.
2. DeClue JE et al. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(22):9914-8.
3. DeBella K et al. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):608-14.
4. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics* 1992;90(6):924-7.
5. Tucker T et al. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet* 2009;46(2):81-5.
6. Otsuka F et al. Lisch nodules and skin manifestation in neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2001;137(2):232-3.

7. Listernick R et al. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1989;114(5):788-92
8. Stevenson DA et al. Analysis of radiographic characteristics of anterolateral bowing of the leg before fracture in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop* 2009;29(4):385-92.
9. Leppavirta J et al. Congenital anomalies in neurofibromatosis 1: a retrospective register-based total population study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):5.
10. Duat-Rodriguez A et al. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children. *Pediatr Neurol* 2014;50(1):96-8.
11. Bernardo P et al. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2020;36(10):2333-50.

12. Kraut MA et al. Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet A* 2004;129A(2):113-9.
13. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45(5):575-8.
14. PNDS Neurofibromatose 1. Août 2021. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/pndsnf1final.pdf>
15. PNDS Neurofibromatose 2. Septembre 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_nf2-sept_2021mk_version_definitive.pdf
16. Plotkin SR et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009;361(4):358-67.

Syndrome de Sturge-Weber

S. Dupont*

Le syndrome de Sturge-Weber (SWS), ou angiomatose de Sturge-Weber-Krabbe, est un syndrome neurocutané rare. Sa prévalence est estimée à 1 pour 50 000 [1] avec un sex-ratio de 1. Il est lié à une mutation somatique en mosaïque de GNAQ (9q21) jouant notamment sur le développement des vaisseaux [2]. Étant due à des mutations somatiques, la maladie est sporadique. La présentation phénotypique serait déterminée par l'étape du développement durant laquelle a lieu la mutation somatique [2].

La conséquence de cette lésion génétique est le développement d'angiomes affectant différents organes. L'immense majorité des cas est à révélation pédiatrique. Cliniquement, on relève classiquement une triade évocatrice : angiome facial congénital, angiome leptoméningé et glaucome, mais certaines manifestations peuvent être absentes. Les atteintes les plus fréquentes sont présentées ci-dessous.

Atteintes leptoméningées

L'angiomatose leptoméningée est localisée préférentiellement au niveau pariétal et occipital. L'aspect typique en tomодensitométrie associe la présence de calcifications en forme de rails et d'une atrophie avec dilatation ventriculaire et élargissement du plexus choroïde élargi [3]. Les séquences d'IRM cérébrale recommandées pour mettre en évidence l'angiome pial et les veines transmédullaires en rapport sont respectivement la séquence T1 avec injection de gadolinium et l'imagerie pondérée par la susceptibilité magnétique (SWI). La première séquence montre un rehaussement pial situé la plupart du temps dans un lobe occipital. La séquence SWI montre les veines médullaires hypertrophiées et tortueuses qui représentent des canaux collatéraux se formant en raison de l'absence de veines corticales superficielles fonctionnelles [4]. Elle permet aussi de détecter les calcifications gyriiformes typiques du syndrome de Sturge-Weber. Les signes neurologiques en rapport

avec l'angiomatose leptoméningée comprennent : des crises d'épilepsie (précoces, fréquentes : 80 %, souvent pharmacorésistantes, évoluant parfois vers des tableaux d'encéphalopathie), des céphalées, des déficits neurologiques évocateurs d'accident vasculaire cérébral (AVC) (déficits moteurs, troubles du champ visuel), une diminution des capacités cognitives avec retard du développement et d'éventuels troubles comportementaux.

Atteintes cutanées

L'angiome plan cutané facial avec tache de naissance "lie-de-vin" (*figure*) affecte généralement le haut du visage, dans 90 % des cas il est unilatéral à l'angiomatose leptoméningée. Attention, la plupart des enfants atteints d'une malformation vasculaire cutanée n'ont pas de SWS. Lorsque la malformation cutanée est unilatérale ou bilatérale et qu'elle inclut la branche de division ophtalmique du nerf trijumeau, la probabilité d'un SWS augmente, encore plus si l'angiome touche la paupière [5]. Un traumatisme de l'angiome plan facial engendre un saignement abondant.

Atteintes ophtalmologiques

Le glaucome est la complication oculaire la plus fréquente, touchant entre 30 et 60 % des patients avec un risque de déficience visuelle précoce. L'âge de survenue du glaucome est bimodal : 60 % développent un glaucome dans la petite enfance, lorsque l'œil est sensible à l'augmentation de la pression intraoculaire et 40 % développent un glaucome dans l'enfance ou au début de l'âge adulte [6]. Le mécanisme spéculatif est l'existence d'un hémangiome épiscléral provoquant une augmentation de la pression veineuse épisclérale par des shunts artérioveineux au sein de l'hémangiome [7]. D'autres lésions ophtalmologiques peuvent se rencontrer : angiome choroïdien, lésions épisclérales ou conjonctives, hétérochromie de l'iris, buphtalmie (augmentation du volume de l'œil).

*Unité d'épilepsie et de réhabilitation, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP ; centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), UPMC-UMR 7225 CNRSUMRS 975 Inserm ; université Paris-Sorbonne, Paris.



Figure. Angiome plan.

Atteintes diverses

D'autres atteintes peuvent être relevées : endocriniennes (déficience en hormone de croissance, 18 fois plus fréquente que dans la population générale), hyperplasie gingivale, macroglossie, croissance mandibulaire asymétrique, hypertrophie osseuse unilatérale, botriomycomes, éruption dentaire ipsilatérale prématurée ou retardée et malocclusion, etc.

Diagnostic et traitements

Une classification a été proposée par E.S. Roach et al. [8] qui décrit 3 formes de Sturge-Weber :

- type 1 (classique) : manifestations intracrâniennes et faciales ;
 - type 2 : atteinte faciale seule ;
 - type 3 : manifestations intracrâniennes seules.
- Le diagnostic différentiel inclut les syndromes de surcroissance liés au gène PIK3CA, en particulier le syndrome mégalencéphalie-malformation capillaire-polymicrogyrie (MCAP) [2].
- Le pronostic du SWS est très variable. L'apparition précoce des crises, leur caractère pharmacorésistant et le caractère bilatéral de l'atteinte intracrânienne sont de mauvais pronostic, notamment lorsqu'ils sont associés à une déficience intellectuelle.
- Le traitement est pluridisciplinaire : traitement antiépileptique, laser, trabéculotomie et goniotomie pour le glaucome, rééducation. ■

Références bibliographiques

1. Haslam R. Neurocutaneous syndromes. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 15th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996:1707-9.
2. Syndrome de Sturge Weber. Orphanet 2021. https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeSturgeWeber_FR_fr_EMG_ORPHA3205.pdf
3. Comi AM. Sturge-Weber syndrome. In: Islam MP, Roach ES, editors. *Neurocutaneous syndromes: Handbook of clinical neurology*, 132, 3rd series Amsterdam, Netherlands: Elsevier 2005, p. 157-68.
4. Hu J et al. MR susceptibility weighted imaging (SWI) complements conventional contrast enhanced T1 weighted MRI in characterizing brain abnormalities of Sturge-Weber Syndrome. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:300-7.
5. Tallman B et al. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. *Pediatrics* 1991; 87:323-7.
6. Boltshauser E et al. Sturge-Weber syndrome with bilateral intracranial calcification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:429-35.
7. Cheng K. Ophthalmologic manifestations of Sturge-Weber syndrome. In: Bodensteiner JB, Roach ES, eds. *Sturge-Weber syndrome*. Mount Freedom, NJ: The Sturge-Weber Foundation, 1999:17-26.
8. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:591-620.

Zona

S. Dupont*

Le zona est une affection cutanée fréquente due à la résurgence d'une infection latente par le virus de la varicelle (VZV *virus* ou *herpesvirus 3 humain*) [1]. L'incidence du zona est âge-dépendante et oscille de 1,2 à 3,4 pour 1 000 chaque année chez les sujets jeunes à 3,9-11,8 pour 1 000 chez les sujets âgés (> 65 ans) [1]. L'incidence cumulative est ainsi estimée à 2,9-19,5 cas pour 1 000 habitants, avec une prépondérance féminine [2, 3].

Après une 1^{re} infection à type de varicelle, le virus VZV devient latent dans le système nerveux. On peut néanmoins le détecter dans les ganglions sensitifs des nerfs spinaux, dans les ganglions des nerfs crâniens, dans les ganglions du système nerveux entérique autonome ou dans les astrocytes. La nectine-1, très exprimée dans les neurones, semble impliquée dans l'entrée du virus dans les axones et les corps cellulaires [4].

À la faveur d'une immunodépression, d'une autre infection, d'une comorbidité comme le diabète ou d'un stress, le virus va se réactiver et engendrer une nouvelle éruption cutanée.

Cliniquement, on distingue 3 phases [2] :

- pré-éruptive : brûlures ou douleurs dans le dermatome qui va être touché au moins 48 heures avant l'éruption. Il peut également exister des symptômes non cutanés tels que des céphalées, un sentiment de malaise général ou une photophobie ;
- aiguë éruptive : vésicules multiples, ombiliquées, douloureuses pouvant s'ulcérer, typiquement sur un trajet de dermatome ; c'est la phase la plus contagieuse qui peut durer 2 à 4 semaines. La douleur est souvent très intense, peu soulagée par les antalgiques ;
- chronique : caractérisée par la persistance de douleurs intenses au-delà de 4 semaines. Les patients ressentent des dysesthésies, des paresthésies, voire des sensations de choc. La douleur est très invalidante et peut persister plusieurs mois.

Des formes spécifiques liées à des localisations anatomiques précises peuvent se voir :

- zona ophtalmique : lié à une atteinte du nerf ophtalmique (V1), 1^{re} branche de division du nerf trijumeau s'accompagnant dans 50 à 85 % des cas de conjonctivite, uvéite, épisclérite, kératite ou rétinite [5] (figure 1). Il s'agit d'une urgence ophtalmologique du fait du risque de perte de vision. Les principaux facteurs de risque de zona ophtalmique sont l'âge > 50 ans et l'immunosuppression ;
 - syndrome de Ramsay-Hunt : présentation rare (< 1 %) liée à une atteinte du ganglion géniculé et du nerf facial (VII). La présentation clinique typique est une paralysie faciale unilatérale avec otalgie et vésicules douloureuses de l'auricule et/ou du conduit auditif externe ;
 - zona disséminé : rare, se voit chez des patients immunodéprimés ;
 - zona profond : périanal (avec ulcérations), voire gastro-intestinal, là encore, se voit chez des patients immunodéprimés ;
 - zona purpurique : il faut écarter le principal diagnostic différentiel, à savoir une vascularite cutanée (figure 2) ;
 - zona affectant le système nerveux central : tableau de vascularite cérébrale, incidence estimée à 5,3/1 000 000 par an, se voit chez le sujet âgé immunodéprimé ; les signes d'appel sont neurologiques : confusion, changement de personnalité, céphalées. Le risque est l'AVC induit par la vascularite zostérienne ou la myélite [6].
- La principale complication est la douleur post-zostérienne (cf. phase chronique). Le traitement en phase aiguë repose sur l'administration d'un médicament antiviral (aciclovir ou valaciclovir qui possède une meilleure biodisponibilité). Les douleurs zostériennes sont souvent rebelles au traitement. Le meilleur traitement serait préventif : éradication de la varicelle par vaccination. ■

*Unité d'épilepsie et de réhabilitation, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP ; centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), UPMC-UMR 7225 CNRSUMRS 975 Inserm ; université Paris-Sorbonne, Paris.

Références bibliographiques

1. Patil A et al. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management. *Viruses* 2022;14(2):192.
2. Nair PA, Patel BC. Herpes zoster. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
3. van Oorschot D et al. A systematic literature review of Herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(6):1714-32.
4. Rajbhandari L et al. Nectin-1 Is an entry mediator for varicella-zoster virus infection of human neurons. *J Virol* 2021;95(22):e0122721.
5. Niederer RL et al. Herpes zoster ophthalmicus clinical presentation and risk factors for loss of vision. *Am J Ophthalmol* 2021;226:83-9.
6. Vitiello G, Cammelli D. Large-vessel Involvement and Varicella Zoster Virus Vasculopathy in Giant Cell Arteritis-related Stroke: Something to Keep an Eye on. *J Rheumatol* 2017;44(10):1566.



Figure 1. Zona avec lésions purpuriques.



Figure 2. Zona du trijumeau gauche à un stade initial avec macules érythémateuses et apparition des 1^{res} vésicules sur le front, la paupière gauche et l'aile nasale gauche. La recherche d'une atteinte ophtalmique est nécessaire quand le zona intéresse la branche ophtalmique du trijumeau.

Notalgie paresthésique

S. Dupont*

La notalgie paresthésique est une neurodermatose bénigne (figure). Elle se caractérise cliniquement par un prurit interscapulovertébral unilatéral. Elle peut être familiale et d'évolution chronique.

On retrouve une prédominance de femmes avec, le plus souvent, un âge moyen de début de 50-60 ans [1]. La prévalence exacte est inconnue, car la notalgie paresthésique est peu connue, notamment des neurologues, et donc probablement sous-diagnostiquée.

Classiquement, la notalgie paresthésique touche les dermatomes T2-6 [2]. Des signes associés peuvent être présents : douleur, paresthésies, hypoesthésie ou hyperesthésie. Chez certains patients, on retrouve en regard de la zone prurigineuse une macule hyperpigmentée ou une lichénification secondaire à des lésions inflammatoires de grattage. Les biopsies cutanées sont la plupart du temps non spécifiques et ne sont donc pas pertinentes.

La pathogénie n'est pas complètement élucidée. L'hypothèse principale est celle d'une neuropathie sensitive qui pourrait être entraînée par une pathologie intervertébrale ou vertébrale dégénérative [3]. Une étude en EMG suggère, quant à elle, une atteinte du rameau dorsal des nerfs spinaux T2-T6 avec une mise en évidence de signes de dénervation. Cette atteinte pourrait être liée au trajet anatomique des rameaux dorsaux des nerfs spinaux thoraciques qui ont un trajet perpendiculaire au sein du muscle spinal multifide [4]. La notalgie paresthésique serait dans cette hypothèse une neuropathie compressive musculaire. D'autres facteurs ont été incriminés dont l'association à une néoplasie multiple endocrine 2A [5] ou à une ingestion excessive de saccharine [6].

Différents traitements ont été testés : patch de capsaïcine, toxine botulique, anesthésiques locaux, tacrolimus en topique, petites doses d'amitriptyline, gabapentine ou prégabaline, avec des résultats variables et souvent décevants. ■

* Unité d'épilepsie et de réhabilitation, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP; centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), UPMC-UMR 7225 CNRSUMRS 975 Inserm; université Paris-Sorbonne, Paris.

S. Dupont déclare avoir des liens d'intérêts avec Angelini Pharma, Bial, Eisai, Jazz Pharmaceuticals et Sanofi.

Références bibliographiques

1. Chiriack A et al. Notalgia paresthetica, a clinical series and review. *Pain Pract* 2016;16(5):E90-1.
2. Howard M et al. Notalgia paresthetica: a review for dermatologists. *Int J Dermatol* 2018;57(4):388-92.
3. Savk O, Savk E. Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):1085-7.
4. Massey E, Pleet A. Electromyographic evaluation of notalgia paresthetica. *Neurology* 1981;31(5):642.
5. Chabre O et al. Atteinte cutanée associée à la néoplasie endocrinienne multiple de type A2 (syndrome de Sipple): un marqueur clinique précoce. *Presse Med* 1992;21(7):299-303.
6. Fishman HC. Notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(6):1304-5.



Figure. Notalgie paresthésique.

La carbamazépine : un agent potentiellement inducteur de DRESS

Carbamazepine: a potential DRESS inducer

V. Descamps*

Le syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) est une toxidermie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital [1]. Les antiépileptiques sont des médicaments susceptibles de provoquer un DRESS. Au sein de cette famille, la carbamazépine est l'antiépileptique le plus souvent impliqué. Il est toutefois intéressant de souligner que, dans la majorité des DRESS induits par la carbamazépine, il s'agit de prescriptions pour une étiologie différente de l'épilepsie et, majoritairement, dans notre expérience, de troubles de l'humeur. Nous rapportons une observation exemplaire de DRESS compliquée d'une atteinte hépatique sévère.

Observation

Une patiente âgée de 56 ans consulte aux urgences pour une éruption fébrile qui a rapidement évolué vers une érythrodermie avec un œdème du visage. Cette éruption est précédée, quelques jours auparavant, d'un syndrome pseudogrippal avec fièvre et asthénie.

Cette patiente est traitée pour un syndrome dépressif ancien par venlafaxine et aripiprazole. Devant un contrôle insuffisant sous ce traitement, la carbamazépine est introduite 3 semaines avant l'apparition du syndrome pseudogrippal associé à une diminution de la posologie de venlafaxine.

L'examen clinique révèle, en plus de l'érythrodermie, des adénopathies cervicales. La température est à 39-40 °C. Les prélèvements sanguins mettent en évidence une hyperleucocytose avec hyperéosinophilie à 1250/mm³, une anémie à 9,6 g/dL, une cholestase majeure avec élévation des phosphatases alcalines à 5 fois la normale (5 × N), une cytolyse modérée à 3 × N, une diminution du taux de prothrombine à 39 %. Les autres explorations (rénale, pancréatique, cardiaque, pulmonaire et neurologique) sont normales. La patiente est hospitalisée en réanimation pour une surveillance de sa fonction hépatique. Les sérologies des virus des hépatites (VHA, VHB, VHC, VHE) sont négatives. Les PCR virales (EBV, CMV, HHV-6) sont négatives. L'échographie hépatique est normale. La ponction biopsie hépatique montre une inflammation portale et lobulaire riche en polynucléaires éosinophiles avec une conservation de l'architecture lobulaire. Un infiltrat lichénoïde, avec présence de polynucléaires éosinophiles dans le derme, est observé à la biopsie cutanée. Ces 2 aspects histologiques au niveau hépatique et cutané sont compatibles avec le diagnostic porté de DRESS. Le score RegiSCAR est de 6. La carbamazépine est fortement imputable sur son imputabilité intrinsèque avec un délai de 3 semaines entre l'introduction du médicament et l'apparition des 1^{res} manifestations cliniques. L'imputabilité extrinsèque de ce médicament est bien connue. Ce traitement est arrêté, ainsi que les autres.

L'évolution est marquée par une régression de l'érythrodermie avec large desquamation (*figures 1 et 2*) après application d'une corticothérapie locale forte (3 tubes par jour de propionate de clobétasol). La patiente est traitée en parallèle par valaciclovir pour une récurrence herpétique buccale. Ce traitement antiviral est poursuivi sur le long terme du fait des antécédents fréquents de récurrence herpétique. En parallèle de l'amélioration clinique, les paramètres biologiques se normalisent progressivement et permettent une sortie d'hospitalisation après 2 semaines. L'aripiprazole était réintroduit sans poussée évolutive de la maladie. Cette observation était déclarée à la pharmacovigilance.

*Service de dermatologie, hôpital Bichat, Paris.



▲ Figure 1. Large desquamation au niveau des bras au cours de l'évolution d'une érythrodermie.



▲ Figure 2. Éruption maculopapuleuse des membres inférieurs en cours de régression sous dermocorticoïdes.

Discussion

Le DRESS est une toxidermie grave caractérisée par une éruption étendue morbiliforme évoluant fréquemment vers une érythrodermie avec œdème du visage [1, 2]. Elle est souvent précédée, comme dans cette observation, par un syndrome pseudogrippal et une pharyngite. Des adénopathies sont souvent présentes, en particulier au niveau cervical. Sur le plan biologique généralement sont mis en évidence un syndrome mononucléosique avec présence de lymphocytes hyperbasophiles (souvent contemporain de la phase initiale), puis une hyperéosinophilie. La sévérité de cette toxidermie est liée à la survenue d'atteintes viscérales, le plus souvent hépatique mais pouvant être

rénale, cardiaque (myocardite), pulmonaire (pneumopathie interstitielle), neurologique (méningoencéphalite), ou hémato-logique (syndrome d'activation macrophagique). L'acronyme DRESS se réfère à ces différentes atteintes. "Reaction" a remplacé le mot "rash" car des DRESS sont possibles avec une atteinte cutanée minime. La physiopathologie du DRESS reste débattue mais fait intervenir des réactivations de virus Herpès : HHV-6 principalement, mais aussi EBV et CMV. Celles-ci sont observées dans les trois quarts des cas par PCR sur sang total au cours des DRESS sévères [2]. Parfois celles-ci peuvent ne pas être mises en évidence, comme dans cette observation. Toutefois, leur détection nécessite de refaire ces PCR à plusieurs reprises. La séquence de ces réactivations par rapport à l'évolution du DRESS et son histoire naturelle reste débattue. Fréquemment, elles ne sont observées que dans la 2^e semaine du DRESS. Toutefois, un nouvel outil, la recherche de microARN non codants de l'HHV-6, permet de détecter la réactivation HHV-6 au début du DRESS, en particulier sur les biopsies cutanées [3]. Cette technique est aujourd'hui encore réalisée en recherche clinique et elle témoigne du rôle majeur des réactivations virales au tout début du DRESS et de la présence de réactivations virales au sein des organes atteints. Ces données confirment que le DRESS peut être considéré comme la conséquence d'une réponse immunitaire de l'hôte contre les réactivations virales induites par la prise de certains médicaments sur un terrain immunogénétique donné [2]. Il est intéressant de souligner la fréquence, dans le contexte de DRESS, des réactivations d'autres herpèsvirus comme le virus herpès simplex (HSV) (en particulier chez cette patiente) et parfois du virus varicelle-zona (VZV).

La prise en charge thérapeutique est dominée par l'arrêt des médicaments imputables, la recherche des atteintes viscérales et une corticothérapie. Cette corticothérapie est locale dans les formes ne mettant pas en jeu le pronostic vital. En cas de formes sévères, une corticothérapie générale est proposée, souvent à 1 mg/kg/j. L'association à d'autres immunomodulateurs (immunoglobulines intraveineuses ou autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine) est possible en cas de contrôle insuffisant ou de corticodépendance [1]. Des antiviraux sont proposés dans les formes sévères avec mise en évidence d'une forte réactivation en association avec les corticoïdes. Ces patients atteints de DRESS doivent être surveillés car ils peuvent développer des poussées de la maladie et, à distance, des manifestations d'auto-immunité (thyroïdite, pelade, vitiligo, diabète, insuffisance surrénale...).

La carbamazépine et l'allopurinol sont les 2 médicaments les plus souvent associés aux DRESS graves. Le nombre de médicaments pouvant induire un DRESS est limité, dominé par les antiépileptiques, l'allopurinol, les sulfamides (cotrimoxazole, salazopyrine, sulfones), la minocycline et la vancomycine.

L'expérience clinique a montré qu'il paraissait important de débiter la majorité de ces traitements à doses progressives pour limiter l'apparition des effets secondaires en général. Il n'y a pas de donnée spécifique pour le DRESS. Il est certain qu'en cas de DRESS, le médicament est contre-indiqué de façon définitive. Il n'y a généralement pas de contre-indication

aux autres antiépileptiques d'une autre classe, mais une vigilance est recommandée. Le clinicien doit être attentif car les DRESS surviennent généralement entre 2 semaines et 2 mois après le début du traitement. Il faudra être alerté par des manifestations inaugurales telles qu'une pharyngite, un syndrome pseudogrippal fébrile, qui pourraient être le témoin clinique du début de la réactivation virale. Nous avons pu montrer *in vitro* que la carbamazépine et le valproate de sodium augmentaient la réplication du virus HHV-6 [4]. Il est possible que ces médicaments agissent au niveau épigénétique transcriptionnel. Ce sont en effet des inhibiteurs des histones désacétylases.

Soulignons que les DRESS survenant avec la carbamazépine sont plutôt observés au cours des indications de la carbamazépine

autres que l'épilepsie, et en particulier pour les syndromes dysthymiques ou bipolaires. Le rôle du virus HHV-6 est discuté dans ces affections. B.K. Prusty et al. ont ainsi pu mettre en évidence une infection active par HHV-6 (ADN viral et les antigènes viraux) au niveau des cellules de Purkinje sur une étude autopsique de patients atteints de ces affections [5].

Le DRESS est une toxidermie grave, originale par sa physiopathologie faisant intervenir une réponse immunitaire contre des réactivation à herpèsvirus. Les médicaments antiépileptiques sont des médicaments à risque et le neurologue doit pouvoir reconnaître les manifestations évocatrices de DRESS afin d'adresser ces patients au dermatologue pour discuter l'arrêt de ces traitements. ■

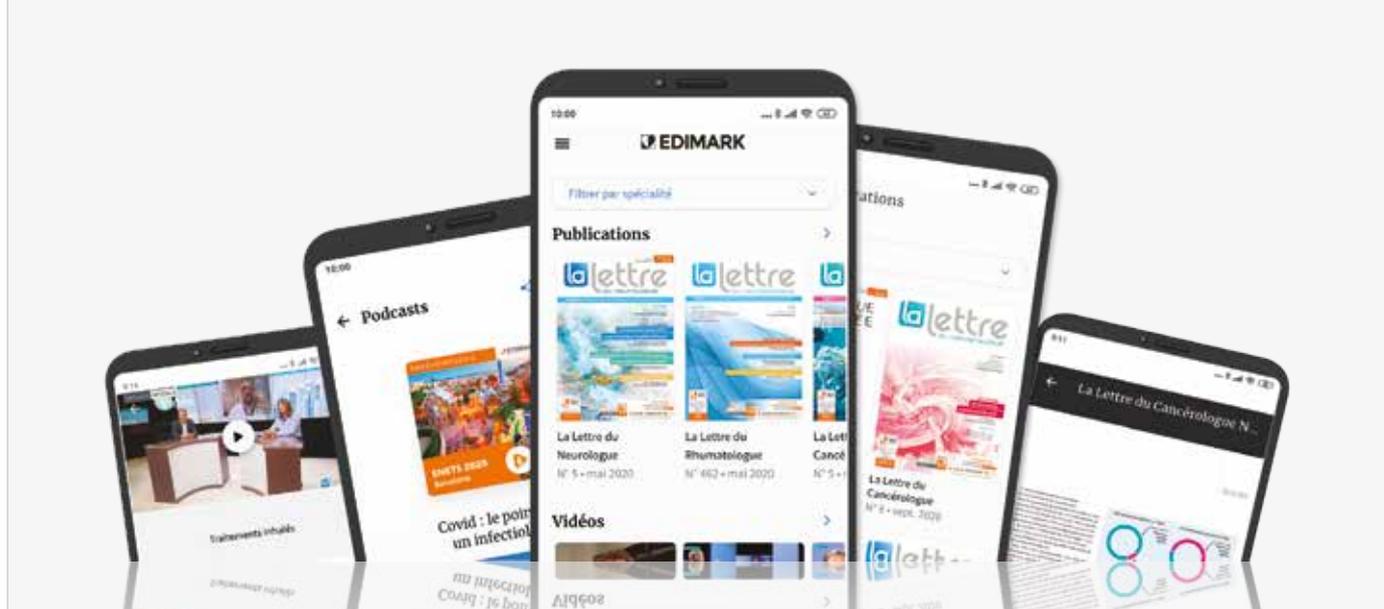
V. Descamps déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):15-21.
2. Picard D et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;2(46):46ra62.
3. Prusty BK et al. HHV-6 encoded small non-coding RNAs define an intermediate and early stage in viral reactivation. *NPJ Genom Med* 2018;3:25.
4. Mardivirin L et al. Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication *in vitro*. *J Clin Virol* 2009;46(3):300-2.
5. Prusty BK et al. Active HHV-6 infection of cerebellar Purkinje cells in mood disorders. *Front Microbiol* 2018;9:1955.

Téléchargez l'application mobile Edimark !

📖 Publications ▶ Vidéos 🎧 Podcasts



Mots-clés

Xeroderma pigmentosum – Réparation de l'ADN – Gène XPA – Réparation par excision de nucléotides

Keywords

Xeroderma pigmentosum – DNA repair – XPA gene – Nucleotide-excision repair

Neurodégénérescence chez un patient photosensible

Neurodegeneration in a photosensitive patient

M. Catala*

Les maladies rares posent de nombreux problèmes et s'accompagnent assez souvent d'un retard diagnostique. Dans ce cadre, l'association de troubles cutanés et neurologiques doit orienter le diagnostic. Dans cette optique, il convient d'adresser ces patients vers des centres spécialisés permettant d'évoquer et de confirmer une telle pathologie. L'observation suivante en est un parfait exemple, puisqu'elle s'associe à un retard du diagnostic de plus de 30 ans.

Observation

Patient né en 1984, 4^e d'une fratrie de 5, issu d'une famille originaire du Maroc, grands-parents cousins germains. Dès l'âge de 5 mois, ce patient a présenté un épisode de brûlures cutanées avec phlyctènes alors qu'il était en vacances en Normandie protégé par un parasol. Dans l'enfance, on note une acquisition de la parole à 18 mois et de la marche à 21 mois. Un nouvel épisode de photosensibilité est noté à l'âge de 5 ans lors d'une visite à sa famille au Maroc. Les pédiatres consultés par la famille allèguent que l'enfant, étant né en France métropolitaine, n'a pas une peau résistante au rayonnement solaire. Il n'y a pas eu plus d'investigations à cette occasion. D'après ses parents, les 1^{ers} signes neurologiques sont apparus à l'âge de 6 ans (bégaiement avec des tics orofaciaux), suivis par une déformation des pieds en varus équin. Sa scolarité est marquée par des difficultés importantes (3 années passées en CE1), il entre en classe de 6^e à l'âge de 13 ans, puis il est orienté en secteur protégé l'année suivante. Il n'y a eu aucune investigation à cette époque, malgré une pathologie qui semble avoir été évolutive.

* Institut de biologie Paris-Seine (IBPS), Laboratoire de biologie du développement, UMR 7622 du CNRS, ERL 1156 de l'INSERM, Sorbonne Université; département de neurologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (GHPS), AP-HP, Paris.



▲ Figure 1. A. Aspect des membres supérieurs en hiver. Notez la présence de nombreuses taches hypopigmentées. B. Aspect des membres supérieurs en été. Les zones découvertes sont hyperpigmentées, sauf au niveau des régions dépigmentées, même si le sujet ne s'expose pas directement au soleil.

CAS CLINIQUE

Les parents décrivent une perte progressive des fonctions motrices, si bien qu'à l'âge de 28 ans la marche est difficile avec de nombreuses chutes, et le patient ne peut plus faire de vélo. Des troubles urinaires (fuites et impériosités mictionnelles) sont notés. La famille consulte dans le service de neurologie du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière alors que le patient est âgé de 31 ans. L'examen neurologique met en évidence un retard mental, une aréflexie ostéotendineuse aux 4 membres, un signe de Babinski bilatéral, une dysarthrie cérébelleuse sévère, un syndrome sensitif proprioceptif, un syndrome cérébelleux statique et cinétique (prédominant à gauche), une poursuite oculaire saccadique. Le score du MMS (*minimal state*) est de 6/30, celui du BREF (batterie rapide d'efficacité frontale) de 4/18. Le périmètre crânien est normal (55 cm). La peau présente des petites macules hypopigmentées, séquelles des brûlures (*figure 1A, p. 59*) et de nombreuses taches brunes irrégulières (lentignes) sur le visage. L'été, la peau découverte est très fortement pigmentée, sauf au niveau des zones dépigmentées, bien que le sujet ne s'expose pas directement au soleil (*figure 1B, p. 59*).

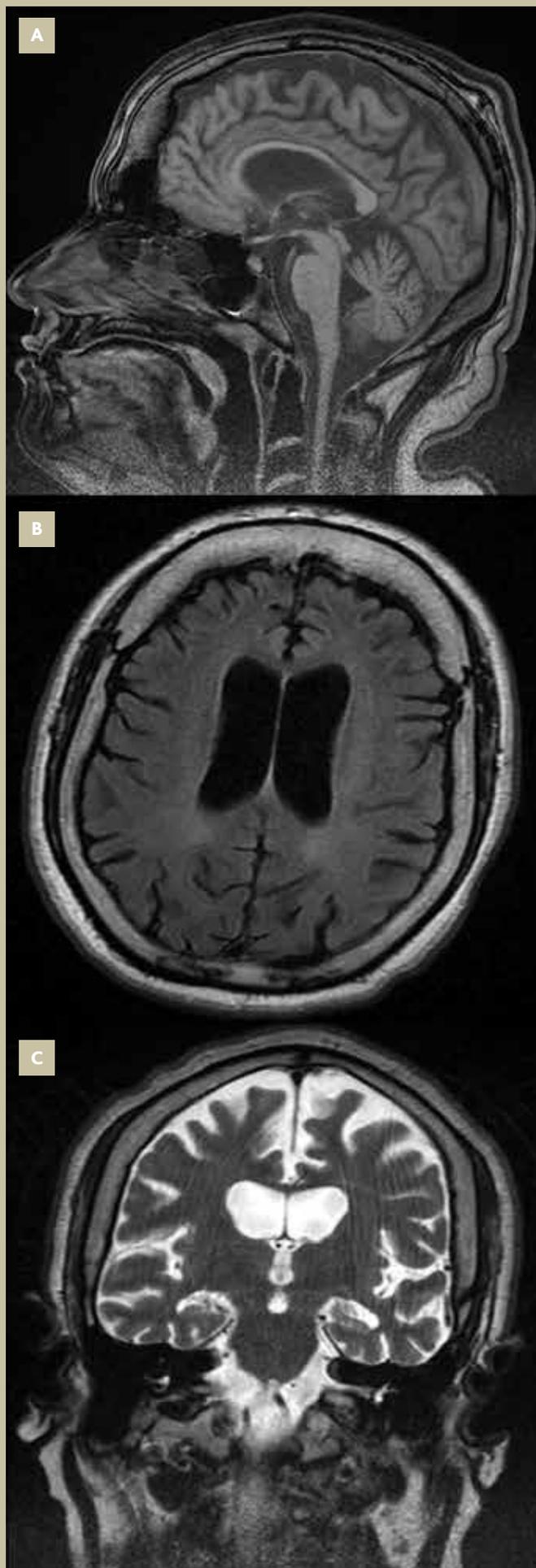
L'électroneuromyographie objective une polyneuropathie axonale sensitivomotrice. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (*figure 2*) montre une atrophie corticale cérébrale et cérébelleuse, une atrophie de la substance blanche, y compris du corps calleux. Il n'y a pas d'anomalie de signal significative en séquence T2 ou FLAIR. On note une hyperostose des os de la voûte du crâne.

Devant cette atteinte du système nerveux central et périphérique avec photosensibilité majeure, le 1^{er} diagnostic à évoquer est celui de *Xeroderma pigmentosum*. Ce diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une mutation homozygote c.682C>T du gène XPA (Dr J. Lamoril, hôpital Bichat, Paris). Cette mutation conduit à la production d'une protéine tronquée p.Arg228* dans le cadre d'un *Xeroderma pigmentosum* de type A.

Discussion

Le *Xeroderma pigmentosum* a été décrit initialement par Ferdinand Hebra (1816-1880) et son gendre Moriz Kaposi (1837-1902) dès 1876 [1]. Les études de biologie cellulaire, à partir de fibroblastes des patients, ont permis de distinguer plusieurs groupes grâce au test de complémentation [2, 3]. La symptomatologie clinique n'est pas uniforme dans tous ces groupes, la photosensibilisation est constante alors que les troubles neurologiques sont absents dans certaines d'entre elles. Actuellement, la génétique permet de décrire 7 formes (XP-A à -G) et 1 variant (XP-V). La variation XP-V est particulière car elle est due à une anomalie de la réplication de l'ADN et non de sa réparation et elle ne sera pas plus détaillée dans cet article. Toutes les autres formes sont transmises par hérédité autosomique récessive et sont dues à des mutations touchant des gènes codant des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN (réparation par excision de nucléotides).

En France, le XP-C prédomine largement (dans cette forme les troubles neurologiques sont absents), puis on observe par fréquence décroissante les XP-V, XP-D et XP-A [4]. Parmi les



▲ Figure 2. IRM cérébrale. A. Coupe sagittale médiane en séquence pondérée en T1. Notez l'atrophie des cortex cérébral et cérébelleux ainsi que celle du corps calleux. B. Coupe axiale en FLAIR. Il existe un très discret hypersignal postérieur de la substance blanche, qui n'est pas significatif. C. Coupe coronale en séquence pondérée en T2. Notez l'atrophie marquée du cortex cérébral. Il n'y a pas d'anomalie de signal de la substance blanche. Sur toutes les séquences, les os de la voûte du crâne sont épaissis.

patients observés en France, 66 % sont originaires d'Afrique du Nord [4], comme c'est le cas dans notre observation. La forme A de *Xeroderma pigmentosum* associe des troubles neurologiques sévères à des troubles cutanés moins prononcés. Comme dans notre observation, la mutation c.682C>T du gène XPA est celle qui est majoritairement retrouvée en Afrique du Nord [5]. Le gène XPA s'exprime de façon ubiquitaire. L'atteinte cutanée s'explique par une déficience de réparation de l'ADN, surtout visible sur les zones

découvertes soumises au rayonnement solaire. Récemment, on a montré que les neurones issus de cellules souches induites des patients atteints de forme A de *Xeroderma pigmentosum* entrent plus souvent en apoptose après exposition aux UV [6], ce résultat explique la neurodégénérescence observée dans ce groupe de patients. Les lecteurs intéressés pourront se référer au protocole national de diagnostic et de soins édités par la Haute Autorité de santé [7]. ■

M. Catala déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Hebra F, Kaposi M. *Lehrbuch der Hautkrankheiten. Zweiter Band (vol. 2)*. Stuttgart: Ferdinand Enke, 1876:182-5.
2. De Weerd-Kastelein EA et al. Genetic heterogeneity of xeroderma pigmentosum demonstrated by somatic cell hybridization. *Nat New Biol* 1972;238:80-3.
3. Kraemer KH et al. Genetic heterogeneity in xeroderma pigmentosum: complementation groups and their relationship to DNA repair rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:59-63.
4. Sarasin A. The French cohort of DNA repair-deficient Xeroderma Pigmentosum patients: risk of hematological malignancies. *Cancers (Basel)* 2023;15(10):2706.
5. Nishigori C et al. High prevalence of the point mutation in exon 6 of the xeroderma pigmentosum group A – complementing (XPAC) gene in xeroderma pigmentosum group A patients in Tunisia. *Am J Hum Genet* 1993;53:1001-6.
6. Fu L et al. Modeling xeroderma pigmentosum associated neurological pathologies with patients-derived iPSCs. *Protein Cell* 2016;7:210-21.
7. Filière FIMARAD: santé maladies rares dermatologiques. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Xeroderma Pigmentosum. Synthèse. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/fimarad_pnd_xp_synthese_v3_29092021.pdf

Précautions et mode d'emploi...

DROIT À L'IMAGE DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Toute personne a droit au **respect de sa vie privée**, qui inclut également le droit à l'image (Code civil, article 9, CEDH, 23 juillet 2009).

Le médecin dont l'intention est d'utiliser les images ou les données d'un patient à des fins d'intérêt public, pour illustrer son propos dans le cadre d'un enseignement ou d'une publication scientifique, doit :

- obtenir l'autorisation explicite du patient, en d'autres termes un consentement écrit, celle des parents s'il s'agit d'un enfant ;
- avoir informé le patient au préalable, de manière claire et précise, de la finalité de l'utilisation, de la durée de cette dernière et de la nature des supports employés ;
- faire en sorte que l'identité du patient ne soit pas divulguée et qu'il ne soit pas reconnaissable.

Le respect de ces étapes permet de se prémunir de toute violation du secret médical tel que régi par le **Code de la santé publique** (art. R. 4127-73, al. 2 ; art. L. 1110-4), le **Code de déontologie médicale** (art. 73) et la **loi Informatique et libertés** (art. 66).