

Dermatoses granulomateuses non infectieuses

Docteur Paola Berniolles
Service de dermatologie du Pr Delaporte
CHU Nord, Marseille

Granulomes à corps étrangers

Définition

- Réaction tissulaire à **l'introduction d'un corps étranger** dans la peau
- Réaction histologique bien définie: **granulome xénique**
 - granulome centré par le corps étranger
 - essentiellement constitué de **macrophages mononucléés** et de **cellules géantes multinucléées**
 - répartition irrégulière
- On distingue:
 - les granulomes à corps étrangers **endogènes**
 - les granulomes à corps étrangers **exogènes**

Physiopathologie

Introduction intra-cutanée d'une **substance étrangère**



Infiltrat **neutrophilique** (incapable de détruire le corps étranger)



Agglomération de **macrophages/histiocytes** qui phagocytent le matériel étranger sans pouvoir le détruire



Activation de macrophages → production de cytokines → **recrutement d'autres macrophages**



Fusion des macrophages: formation des **cellules multinucléées**



Participation **lymphocytaire** et **fibroblastique** → formation d'un **granulome autour du corps étranger séquestré**

Granulomes à corps étrangers exogènes

- **Tatouages**
- **Granulomes silicotiques**
 - après traumatisme accidentel ou opératoire
 - au cours de la sarcoïdose
- **Implants cosmétiques:**
 - produits **résorbables**: collagène, acide hyaluronique, etc.
 - produits **non résorbables**: paraffinomes, oléomes, silicone

Granulomes à corps étranger endogènes

Peuvent se former en réaction:

- Aux débris de **poils** ou **kératine**
- De cristaux de **cholestérol** ou **acide urique**
- De **sébum** ou **parasite saprophyte** de la peau

Des réactions granulomateuses de résorption sont possibles (granulome lipophagique, pseudoxanthome élastique etc.)

BIBLIOGRAPHIE

- **Ana M.Molina-Ruiz, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul :33(3):497-523**
- Benedetta Terziroli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Ledon JA, *Am J Clin Dermatol.*, 2013 Oct;14(5):401-11
- Requena L, *Dermatol Clin.*, 2012 Oct;30(4):731-48
- Kluger N, *Ann Dermatol Venereol.*, 2011 Feb;138(2):146-54
- Wang LL, *Ear Nose Throat J.*, 2018 Jan-Feb;97(1-2):E46-E51
- Ibrahim O, *Dermatol Surg.*, 2018 Jan;44(1):53-60
- Narins RS, *Plast Reconstr Surg.*, 2006 Sept;118(3 Suppl):77S-84S
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30

Manifestations cutanées de la sarcoïdose

Epidémiologie

- Concerne **10 à 40%** des sarcoïdoses
- Exclusivement cutanée dans 25% cas
- Pic de fréquence aux alentours de **40-50 ans**
- Plus fréquentes chez les **femmes**

Physiopathologie et facteurs de risque

Pathogénèse inconnue, probablement **multifactorielle**:

- Susceptibilité **génétique** (HLA)
- Facteurs **environnementaux**
- Agents **infectieux** (mycobactérie, propionobacterium)

Chronicité de la maladie: serait liée à la persistance d'une surexpression de **cytokines TH1** (TNF alpha et l'IL-8) après activation des cellules T naïves par présentation antigénique

Manifestations cutanées spécifiques: caractéristiques

- **Asymptomatiques**
- **Infiltrées**, indurées, dermiques ou hypodermiques
- Coloration **jaune ocre** à **violet foncé**, **lupoïde** à la vitropression
- Pas de topographie préférentielle hormis **visage et zones péri-orificielles**
- Histologie (caractéristique mais non pathognomonique): **granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse**
- Evolution **chronique**

Manifestations cutanées spécifiques

- Sarcoïde à **petits nodules**
- Sarcoïde à **gros nodules**
- **Nodules hypodermiques** (sarcoïdes de Darier-Roussy)
- Les **nodules sur cicatrices**
- Lésions en **plaques infiltrantes** (lupus pernio)
- Formes **trompeuses** (érythrodermique, psoriasiforme, ulcérées, lichénoïdes etc.)
- Formes **topographiques** (muqueuse, phanères, syndrome d'Heerfort ou de Mikulicz)







Manifestations cutanées spécifiques: histologie

- Identique qu'elles que soient les formes: granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse
- Structures **épithélioïdes nodulaires** bien limitées dermiques profondes
- Séparées par **travées de tissu conjonctif**
- Entourée d'une **couronne lymphocytaire**
- Jamais de nécrose caséuse au centre du nodule
- **Nécrose fibrinoïde** possible
- Type cellulaire majoritaire: cellules **épithéliodes**

Manifestations cutanées non spécifiques:

- **L'érythème noueux** (syndrome de Löfgren: érythème noueux, adénopathies médiastinales et hilaires et polyarthralgies)
- Manifestations secondaires à l'**hypercalcémie**: exceptionnelles
- **L'hippocratisme digital**: traduit l'atteinte pulmonaire



Diagnostic

Il repose sur **3 éléments**:

- **Tableau clinique** évocateur
- Granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse à l'**histologie**
- **Elimination** des autres granulomatoses

Bilan initial

- **NFS:** lymphopénie et anémie fréquentes
- **Biochimie:** hyperprotidémie avec augmentation des IgG, hypercalcémie et hypercalciurie inconstantes ou intermittentes.
- **IDR à la tuberculine:** anergie dans 60% à 80% cas
- **ECA:** élévation
- **Bilan rénal et hépatique** (créatinémie, transaminases, PAL, GGT)
- **Gazométrie artérielle**
- **ECG** à la recherche de troubles du rythme (myocardite)
- **EFR** (mesures de la diffusion et du DLCO)
- **Examen ophtalmologique**
- **Radiographie du thorax** plus ou moins scanner thoracique
- Selon les cas: IRM cérébrale, PET-TDM

Evolution

- **Evolution lente** des sarcoïdes (plusieurs années): lésions chroniques
- Evolution possible des lésions: affaissement, ulcérations, cicatrice
- Erythème noueux: bon pronostic
- Lésions cutanées: le plus souvent **inaugurales** mais peuvent survenir à **tous les stades** de la maladie → rester attentif aux **atteintes systémiques**

Facteurs de mauvais pronostic

- Début de la maladie **après 40 ans**
- Origine **afro-américaine**
- **Absence d'érythème noueux**
- Durée des symptômes sur **plus de 6 mois**
- **Splénomégalie**
- Atteinte de **plus de 3 organes**
- **Stade III pulmonaire**

Traitement

1^{ère} ligne

Lésions limitées: dermocorticoïdes ou corticothérapie intra-lésionnelle

Forme cutanée étendue: antipaludéens de synthèse

Atteinte systémique: corticothérapie générale

Atteinte systémique:
Méthotrexate en alternative
ou relais de la cortisone

2^{ème} ligne

Autres immunosuppresseurs

Anti-TNF alpha

Doxycycline, Minocycline (discuté)

BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Benedetta Terziroli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146**
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30
- Wick MR, *Semin Diagn Pathol*, 2017 May;34(3):301-311
- Holl-Ulrich K, *Pathologe.*, 2016 Mar;37(2):172-82
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Asai J, *J.Dermatol.*, 2017 Mar;44(3):297-303
- Iannuzzi M.C., *JAMA*, 2011;305:391-399
- Iannuzzi M.C., *N Engl J Med*, 2007;357:2153-2165
- Baughman R.P., *Lancet*, 2003;361:1111-1118
- Mañá J., *Presse Med* 2012;41:e355-e374
- Eishi Y., *J Clin Microbiol.*, 2002;40:198-204

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Prezant D.J., *Chest* 1999;116:1183-1193
- Müller-Quernheim J., *Presse Med*, 2012;41:e275-e287
- Rybicki B.A., *Am J Epidemiol.*, 1997;145:234-241
- Valentonyte R., *Nat Genet.*, 2005;37:357-364
- Ahmed I., *J Am Acad Dermatol.*, 2006;54:55-60
- Antonovich D.D., *Arch Dermatol.*, 2005;141:869-872
- Baughman R.P., *Am J Clin Dermatol.*, 2008;9:155-161
- Spiteri M.A., *Br J Dermatol.*, 1985;112:315-322
- Henderson C.L., *J Am Acad Dermatol.*, 2008;59:143-145
- Garrido-Ruiz M.C., *Am J Dermatopathol.*, 2008;30:271-273

BIBLIOGRAPHIE (3)

- Mendoza V., *Joint Bone Spine*, 2007;74:647-649
- Ichiki Y., *Acta Derm Venereol.*, 2008;88:526-528
- Ezughah F.I., *J Obstet Gynaecol.*, 2005;25:730-732
- Aranegui B., *J Am Acad Dermatol.*, 2010;63:159-160
- Cribier B., *Int J Dermatol.*, 1998;37:667-672
- Mangas C., *J Cutan Pathol.*, 2006;33:772-777
- Hanno R., *Arch Dermatol.*, 1981;117:203-207
- Mana J., *Arch Dermatol.*, 1997;133:882-888
- Khatri K.A., *Arch Dermatol.*, 1995;131:617-618
- Tsuboi H., *J Dermatol.*, 2006;33:344-348

BIBLIOGRAPHIE (4)

- Zic J.A., *Arch Dermatol.*, 1991;127:1034-1040
- Jones E., *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:487-489
- Baltzan M., *Am J Respir Crit Care Med.*, 1999;160:192-197
- Webster G.F., *J Am Acad Dermatol* 1991;24:451-454
- Baughman R.P., *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*, 2000;17:60-66
- Henderson C.A., *J R Soc Med.*, 1994;87:632-633
- Kaye O., *Br J Rheumatol.*, 1995;34:642-644
- Estines O., *Ann Dermatol Venereol.*, 2001;128:611-613
- Israel H.L., *Sarcoidosis*, 1991;8:35-41
- Nguyen Y.T., *J Am Acad Dermatol.*, 2004;50:235-241

BIBLIOGRAPHIE (5)

- Khanna D., *J Rheumatol.*, 2003;30:1864-1867
- Bachelez H., *Arch Dermatol.*, 2001;137:69-73
- Baughman R.P., *Arch Dermatol.*, 2012;148:262-264
- Baughman R.P., *Clin Dermatol.*, 2007;25:334-340
- Toussirot E., *Rev Med Interne*, 2010;31:828-37
- Londner C, *Rev Med Interne*, 2011;32:109-13.

Granulomes palissadiques: introduction

Granulomes palissadiques: définition

- Regroupe un certain nombre d'affections ayant la **même présentation histologique**
- Définition histologique:
 - réaction **inflammatoire granulomateuse nodulaire**
 - essentiellement constituée **d'histiocytes**
 - disposition **palissadique autour de foyers d'altération du tissu conjonctif**

Les différentes entités

- Granulome annulaire
- Nécrobiose lipoïdique
- Nodules rhumatoïdes
- Xanthogranulome nécrobiotique
- Dermatite granulomateuse interstitielle

Distinction histologique

Les **anomalies au centre du granulome** aident à différencier les entités

- Présence de **mucine** dans le **granulome annulaire**
- Présence de **nécrose** dans la **nécrobiose lipoïdique**
- **Nécrose massive avec fibrine** dans les **nodules rhumatoïdes**

BIBLIOGRAPHIE

- **Benedetta Terziroli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146**
- Wendeinthalder-Barth B, *Hautarzt*, 2017 Jul;68(7):536-541
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30
- Wick MR, *Semin Diagn Pathol*, 2017 May;34(3):301-311
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Holl-Ulrich K, *Pathologe.*, 2016 Mar;37(2):172-82
- Rosenbach M, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):373-87
- Asai J, *J.Dermatol.*, 2017 Mar;44(3):297-303
- Magro C.M., *J Cutan Pathol.*, 1998;25:72-78
- Sanguenza O.P., *J Am Acad Dermatol.*, 2002;47:251-257
- Bremner R., *Semin Arthritis Rheum.*, 2004;34:610-616

Granulome annulaire

Définition et épidémiologie

- Maladie cutanée **inflammatoire**
- **Fréquente** et **bénigne**
- Evolution **chronique**
- Souvent **spontanément régressive**
- Peut survenir à **tout âge**, souvent **avant 30 ans**
- Plus fréquent chez la **femme** (sex ratio 2/1)

Physiopathologie

- Etiologie **inconnue**
- Hypothèses proposées: **post-infectieuse** ou **post-traumatique**, suggérant une réaction d'**hypersensibilité retardée**
- Association causale à des **maladies systémiques** non prouvée mais souvent suggérée:
 - thyroïdites auto-immune et dyslipidémie
 - diabète (données contradictoires)
 - hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive
 - sarcoïdose
 - syndrome de sweet
 - polyarthrite rhumatoïde
- **Prédisposition familiale** évoquée (HLA B-w35)

Clinique: les différentes formes

4 formes cliniques sont individualisées:

- La forme **localisée**
- La forme **généralisée**
- La forme **perforante**
- La forme **sous-cutanée**

Clinique: la forme localisée

- La plus **fréquente** (75%), touche **l'adulte jeune**
- Nombre limité de **petites papules fermes** intradermiques de 2 à 4 mm, couleur de peau normale ou érythémateuse, plus ou moins confluentes, de **disposition annulaire ou arciforme** et d'extension **centrifuge**
- Pas de participation épidermique
- Localisation: **face dorsale des extrémités** (mains et pieds), la **face latérale des doigts**, peuvent s'étendre sur les poignets, les avant-bras voire les coudes, et les chevilles
- Epargne la région palmoplantaire et les muqueuses
- **Asymptomatiques**
- Evolution **spontanément favorable** le plus souvent (quelques mois à 2 ans)







Clinique: la forme généralisée

- Plus fréquente chez l'**homme**, les **enfants avant 10 ans**, les **adultes après 40 ans**, les patients **VIH**
- Moins souvent spontanément régressives
- Différentes formes:
 - **granulome annulaire généralisé** : survenue simultanée d'au moins 10 plaques annulaires touchant les membres, le cou et le tronc
 - **granulome annulaire disséminé papuleux**: centaine de petites papules de 1 à 2 mm érythémateuses plus ou moins coalescentes
 - **granulome annulaire atypique ou interstitiel**: grandes lésions maculeuses érythémato-violacées du tronc et de la partie proximale des membres
- Respectent le cuir chevelu, la région palmoplantaire et les muqueuses





Clinique: la forme perforante

- Forme rare touchant principalement **l'enfant**
- **Petites papules ombiliquées** centrées par une cicatrice ou une croûte (**élimination trans-épidermique du tissu conjonctif altéré**) voire une pustule, siégeant sur les **doigts et les mains**
- Caractère **saisonnier** possible (améliorées l'hiver et aggravées l'été).

Clinique: la forme sous-cutanée

- Forme rencontrée chez l'**enfant** principalement
- **Nodules fermes** du derme ou de l'hypoderme de 1 à 5 cm d'apparition brutale (pseudonodules rhumatoïdes), isolés ou groupés en amas
- Siègent sur les **extrémités**, les **mains**, les régions **prétibiales** et **périorbitaires**, le **cuir chevelu** et les **fesses**
- **Indolores**
- **Régression spontanée** classique comme dans la forme localisée

Histologie

- Définition: infiltrat **histiocytaire** de **disposition palissadique** autour de **foyer de nécrobiose** incomplète du tissu conjonctif
- Lésions **focales** du derme superficiel ou moyen
- On distingue:
 - la **dégénérescence tissulaire**: foyers de dégénérescence incomplète de tissu conjonctif dermique (devient granuleux, basophile ou éosinophile), constitué de fibres de collagènes altérées entre lesquelles on observe des dépôts de fibrine et de **mucine** visible au bleu alcian (clé du diagnostic de granulome annulaire)
 - **l'infiltrat granulomateux**: autour des vaisseaux sanguins et autour des foyers de dégénérescence tissulaire, composé d'histiocytes et quelques lymphocytes, avec cellules géantes peu nombreuses voire absentes

Forme particulière: le granulome actinique

- Zones **photo-exposées** (visage et cou)
- Une ou plusieurs **plaques annulaires**, érythémateuses et infiltrées, lentement migratrices, avec **centre plus ou moins atrophique ou hypopigmenté**
- Facteurs de risques: **phototype clair** et **âge avancé** (dommages photo-induits)
- Histologie:
 - granulome histiocytaire **riche en cellules géantes**
 - **élastophagocytose** et **signes d'héliodermie** marqués (atrophie épidermique et élastose)
 - granulome **tuberculoïde** ou **interstitiel** plutôt que palissadique
 - absence de dépôt de mucine

Forme particulière: le granulome élastolytique à cellules géantes (GEACG)

- Rare
- Touche principalement la **femme entre 30 et 50 ans**
- Zones **photo-exposées**, y compris visage
- Lésions papuleuses érythémateuses de **disposition annulaire**
- Histologie:
 - **infiltrat granulomateux** avec histiocytes parfois épithélioïdes et cellules géantes
 - **élastophagocytose marquée** responsable de la disparition du réseau élastique au centre des plaques annulaires
 - pas de nécrobiose
 - pas de dépôts de mucine

Autres formes atypiques

- Granulomes annulaires:
 - **photodistribués**
 - **palmaires**
 - **muqueux** (muqueuse orale)
- Rechercher une **néoplasie solide**, une **hémopathie** ou une **maladie systémique**

Prise en charge

- **Abstention** thérapeutique (lésions spontanément régressives)
- **Régression parfois observée après biopsie** de la bordure d'une plaque (phénomène inexpliqué)
- Formes **non régressives et généralisées**: **aucun consensus** thérapeutique par manque d'études contrôlées
- Rechercher **un facteur déclenchant ou une maladie systémique dans les formes généralisées**:
 - sérologies VIH et VHC,
 - glycémie à jeun, bilan lipidique,
 - NFS,
 - bilan thyroïdien
- Formes **disséminées atypiques**: rechercher une **tumeur solide** ou une **hémopathie**

Traitement utilisés en pratique

- **Forme localisée:**

- **corticothérapie locale** (topique ou intra-lésionnelle) : traitement de 1^{ère} intention
- cryothérapie
- tacrolimus topique
- PUVA thérapie localisée
- photothérapie dynamique (PDT)
- lasers

- **Forme généralisée :**

- **PUVA thérapie** (la plus prometteuse)
- UVB thérapie
- photothérapie dynamique
- corticothérapie générale (peu recommandée car rechutes très fréquentes à l'arrêt et effets secondaires à long terme)
- isotrétinoïne
- disulone
- hydroxychloroquine
- ciclosporine
- biothérapie (antiTNF)
- diméthylfumarate
- thalidomide

BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Benedetta Terzioli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146**
- Smith MD, Granuloma annulare, *Int J Dermatol*, 1997, 36 : 340-348
- Wendeinthalder-Barth B, *Hautarzt*, 2017 Jul;68(7):536-541
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30
- Wick MR, *Semin Diagn Pathol.*, 2017 May;34(3):301-311
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Holl-Ulrich K, *Pathologe.*, 2016 Mar;37(2):172-82
- Rosenbach M, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):373-87
- Asai J, *J.Dermatol.*, 2017 Mar;44(3):297-303
- Thornsberry LA, *Am J Clin Dermatol.*, 2013 Aug;14(4):279-90
- Wang J, *Am J Clin Dermatol.*, 2018 Jun;19(3):333-344

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Ewan W. Piette, *J Am Acad Dermatol.*, 2016;75:467-65
- Keimig EL., *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):315-29
- F. Butsch, *Hautarzt*, 2015, 66:867-877
- F. Reyes-Baraona, *Rev Chil Pediatr.*, 2017;88(5):652-655
- L. Requena, *Semin Cutan Med Surg.*, 2007, Jun;26(2):96-9.
- Hawryluk E.B., *Am J Clin Dermatol.*, 2010;11:171-181
- O'Brien J.P., *Arch Dermatol.*, 1975;111:460-466
- Djilali-Bouzina F., *Ann Dermatol Venereol.*, 2010;137:536-540

Nécrobiose lipoïdique

Définition et épidémiologie

- Dermatose granulomateuse **bénigne**
- Définition **clinico-histologique**:
 - nécrobiose: inflammation déclenchée par la mort cellulaire
 - lipoïdique: apparence clinique jaunâtre des lésions due aux dépôts lipidiques secondaires à la dégénérescence du collagène.
- Concernant essentiellement **l'adulte jeune**
- Prédominance **féminine** (sex ratio de 3/1)

Physiopathologie et facteurs de risque

- Classiquement associée au **diabète** bien que rare dans cette population (0,3 à 1,2%)
- Rôles pathologiques suggérés:
 - de la **microangiopathie** (hypoxie chronique conduisant à l'épaississement de la paroi des petits vaisseaux dû aux dépôts de glycoprotéines)
 - du **transporteur érythrocytaire humain du glucose Glut-1** surexprimé dans les lésions de nécrobiose lipoïdique
- Maladies associées en dehors du diabète:
 - **maladies inflammatoires de l'intestin** (maladie de Crohn ou RCH)
 - **thyroïdites auto-immunes** (Hashimoto et Basedow)

Clinique

- Forme typique: **dermatite sclérodermiforme atrophiante** des régions pré-tibiales
- Petites papules fermes érythémateuses ou nodules indolores confluant pour former des plaques ovoïdes :
 - **d'extension progressive**
 - à **bordure indurée violacée**
 - au **centre brun** progressivement **atrophique, jaunâtre et télangiectasique**
- **Dermoscopie utile au stade précoce** : télangiectasies ramifiées et vaisseaux en épingle à cheveux sur fond jaunâtre.
- Atteinte **bilatérale** et **multiple** le plus souvent
- Autres localisations possibles dans 15% des cas (mains, doigts, avant-bras, cuir chevelu, tronc, visage, chevilles, dos des pieds, verge):
 - généralement associées à la forme pré-tibiale
 - Lésions plus papuleuses et nodulaires, moins atrophiques, se rapprochant du granulome annulaire





Evolution clinique

- Evolution **chronique**:
 - **induration progressive** des plaques
 - +/- adhérence au plan **ostéopériosté**
 - +/- **ulcération**: douleurs et cicatrisation difficile
 - +/- **surinfection**
- Evolution carcinomateuse décrite sur lésions anciennes après plusieurs années (rare)
- **Rémission dans 15%** des cas après 1 à 35 ans au prix de **cicatrices atrophiques**

Histologie

- Dépend du **stade évolutif** et du site de la biopsie
- Granulome **palissadique** ou **interstitiel**
- Difficile à discerner du granulome annulaire. Éléments en faveur d'une nécrobiose lipoïdique:
 - caractère **plus profond et diffus** des lésions (pouvant atteindre l'hypoderme, respectant le derme superficiel)
 - **horizontalisation** des foyers de nécrobiose
 - absence ou la rareté des dépôts de mucine
 - présence **d'altérations vasculaires** (turgescence endothéliale, fibrose pariétale avec hyalinisation témoignant de la microangiopathie)
 - présence de dépôts lipidiques intra ou extra-cellulaires sous formes **d'histiocytes spumeux**
 - richesse de l'infiltrat en **cellules géantes**

Forme particulière: la granulomatose disciforme chronique et progressive de Miescher

- Atteinte **isolée du visage ou du cuir chevelu** chez le **non diabétique**
- Clinique: **plaque polycyclique**
 - de 2 à 5 cm de diamètre s'élargissant progressivement
 - glabre, lisse
 - rouge brunâtre à bords francs non infiltrés
- Histologie:
 - **absence de nécrobiose** fréquente
 - infiltrat granulomateux diffus du derme riche en cellules géantes de type **xénique** ou de type Langhans avec **signes d'élastophagie**
- Appartenance discutée: pourrait être rapprochée du granulome d'O'Brien ou de la sarcoïdose

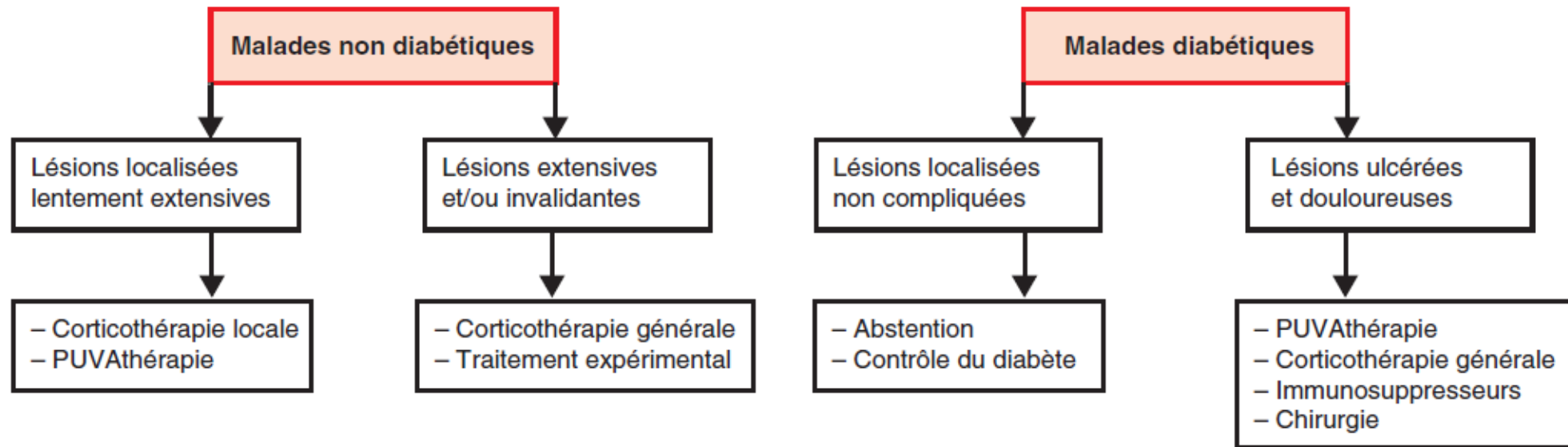
Traitements locaux

- Les plus utilisés
 - **Dermocorticoïdes** (en occlusion)
 - **Corticothérapie intra-lésionnelle**
- } Emploi limité du fait du risque d'atrophie et du surinfection
- **Tacrolimus topique**
 - Anti-TNF intra-lésionnel
 - Exérèse chirurgicale avec greffe possible pour les formes
 - localisées
 - douloureuses
 - ulcéreusesRisque de récurrence locale ou d'un résultat esthétique décevant

Traitements généraux

- **Equilibre du diabète** même si évolution non parallèle à celle de la nécrobiose lipoïdique
- **Corticothérapie générale**
- **PUVA-thérapie**
- Antipaludéens de synthèse
- Ciclosporine
- Pentoxifylline
- Diméthylfumarate
- Photothérapie dynamique
- Mycophénolate-mofetil
- Oxygénothérapie hyperbare

Traitement: arbre décisionnel



BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Benedetta Terzioli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146**
- Wendeinthal- Barth B, *Hautarzt*, 2017 Jul;68(7):536-541
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30
- Wick MR, *Semin Diagn Pathol*, 2017 May;34(3):301-311
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Holl-Ulrich K, *Pathologe.*, 2016 Mar;37(2):172-82
- Rosenbach M, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):373-87
- Asai J, *J.Dermatol.*, 2017 Mar;44(3):297-303
- Mistry BD, *Int J Dermatol*, 2017, Dec;56(12):1319-1327
- Sibbald C., *Dermatol Clin.*, 2015, Jul;33(3):343-60

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Burillo-Martinez S, *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2016, Oct;14(10):1040-1041
- Lynch JM, *J Cutan Pathol.*, 2004, May;31(5):353-61
- Lynch JM, *J Cutan Pathol.*, 2004, Jul;31(6):409-18
- Peyri J, *Semin Cutan Med Surg.*, 2007, 26:87-89
- Suarez-Amor O, *Dermatology*, 2010;221(2):117-21
- Borgia F, *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 2014, Dec;11(4):516-8
- Nguyen K, *J Am Acad Dermatol*, 2002, Feb;46:S34-6
- Binamer Y, *J Cutan Med Surg.*, 2012, Nov-Dec;16(6):458-61
- Reid SD, *J Am Acad Dermatol*, 2013 Nov;69(5):783-791
- Peckruhn M, *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2017, Feb;15(2):151-157

BIBLIOGRAPHIE (3)

- Muller S.A., *Arch Dermatol.*, 1966;93:272-281
- O'Toole E.A., *Br J Dermatol.*, 1999;140:283-286
- Reid S.D., *J Am Acad Dermatol.*, 2013;69:783-791

Nodules des maladies rhumatismales

Définition et épidémiologie

Deux entités distinctes

- **Les nodules rhumatoïdes:**

- manifestation extra-articulaire **la plus fréquente** de la polyarthrite rhumatoïde (PR)
- survient chez **20 à 30%** des patients
- concernent les adultes avec une **PR séropositive et active** (forme sévère)
- plus rarement décrits dans la maladie de Still de l'enfant, le lupus érythémateux systémique (LES) ou la spondylarthrite ankylosante (SpA)

- **Les nodules rhumatismaux:**

- manifestation cutanée des fièvres rhumatismales: **rhumatisme articulaire aigu (RAA)**
- après infection à **streptocoque bêta-hémolytique du groupe A**
- atteinte **cardiaque**
- devenus exceptionnels (comme le RAA)

Physiopathologie

- Les nodules rhumatoïdes: plusieurs mécanismes proposés
 - **traumatismes**
 - libération **d'enzymes protéolytiques**
 - **vascularite** liée aux complexes immuns
 - **réponse immunitaire spécifique** liée aux lymphocytes T
 - prédisposition **génétique**
- Les nodules rhumatismaux:
 - secondaires à **l'infection par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A**

Nodules rhumatoïdes

- Nodules dermo-hypodermiques:
 - **indolores**
 - adhérents au **périoste**
 - localisés sur les **faces d'extension des articulations** (olécrâne, surface ulnaire de l'avant-bras, face d'extension des mains, MCP et IPP etc)
 - localisations **viscérales** possibles
- Leur présence au diagnostic = **facteur prédictif de sévérité** avec:
 - atteinte **articulaire érosive**
 - atteintes **extra-articulaires fréquentes** (notamment vascularite).
- Evolution **chronique**
- **Ulcération, fistulisation** ou **surinfection** possible
- **Régression** possible

Nodulose rhumatoïde

- Association de:
 - nodules **cutanés**
 - à des **localisations intra-osseuses juxta-articulaires**,
- Imagerie (radiographie):
 - aspect **géodique** des régions **épiphysaires**
 - à distinguer des lésions synoviales destructrices de la PR



Nodulose rhumatoïde accélérée

- Apparition de multiples nodules cutanés **après introduction d'un traitement systémique**:
 - classiquement **Méthotrexate**
 - anti-TNF alpha: Etanercept, Infliximab, Adalimumab
 - Léflunomide
 - Azathioprine
- **Physiopathologie inconnue**

Nodules rhumatismaux

- Nodules sous-cutanés:
 - **indolores**
 - **juxta-articulaires**
 - au contact des proéminences osseuses.
- Par rapport au nodules rhumatoïdes:
 - plus **petite taille**
 - évolution **plus courte**
- Tendance à la **régression spontanée** avec l'amélioration de la maladie rhumatismale

Histologie:

Similaire pour tous les nodules des maladies rhumatismales

- Nodule hypodermique ou dermique profond caractérisé par trois zones distinctes :
 - une **zone centrale de nécrose fibrinoïde** collagénique très colorable à l'acide périodique de Schiff (PAS), ronde ou polycyclique
 - une **palissade histiocytaire** au pourtour, avec quelques cellules géantes
 - en périphérie un **tissu inflammatoire de granulation** de type bourgeon charnu avec des infiltrats lymphoïdes péri-capillaires. Des polynucléaires peuvent être présents.
- Au **stade évolué**, on observe:
 - de la **fibrose** (surtout dans le nodule rhumatoïde)
 - une **néogenèse capillaire** de type cicatriciel et des **calcifications**
- Éléments permettant la distinction avec le granulome annulaire profond:
 - absence de dépôts de mucine
 - présence d'une **fibrose d'enkystement**
 - présence de **nombreuses cellules géantes**

Evolution

- Nodules rhumatoïdes
 - **imprévisible**
 - non parallèle à celle de la PR
 - stables le plus souvent
 - +/- croissance lente
 - +/- disparition spontanée ou sous traitement de la PR
 - +/- récidive
- Nodules rhumatismaux :
 - **disparaissent avec le traitement** du rhumatisme articulaire aigu

Nodules rhumatoïdes: traitement

- **Abstention** thérapeutique
- **Traitement local** proposé :
 - injections intralésionnelles de **corticoïdes** (souvent efficaces)
 - **exérèse chirurgicale** pour nodules volumineux avec compression nerveuse ou échec des corticoïdes.
- **Cas sévères: traitement systémique** pouvant être proposé:
 - **corticothérapie** générale
 - dapsone
 - anti-paludéens de synthèse
 - colchicine
- Noduloses accélérées induite:
 - arrêt du méthotrexate
 - D-pénicillamine en l'absence de régression à l'arrêt

.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Benedetta Terzioli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146**
- Wendeinthal- Barth B, *Hautarzt*, 2017 Jul;68(7):536-541
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30
- Wick MR, *Semin Diagn Pathol*, 2017 May;34(3):301-311
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Holl-Ulrich K, *Pathologe.*, 2016 Mar;37(2):172-82
- Rosenbach M, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):373-87
- Asai J, *J.Dermatol.*, 2017 Mar;44(3):297-303
- Xue Y, *Am J Clin Dermatol.*, 2016 Apr;17(2):147-62
- Yamamoto T., *Mod Rheumatol.*, 2013;23:617-622

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Baan H., *Clin Rheumatol.*, 2006;25:21-23
- Dash S., *J Rheumatol.*, 1999;26:1396-1399
- Hawryluk E.B., *Am J Clin Dermatol.*, 2010;11:171-181
- Yamamoto T., *Rheumatol Int.*, 2009, Juill;29(9):979-88
- Lora V, *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.*, 2018, avr;153(2):243-55
- Sayah A., *J Am Acad Dermatol.*, 2005, août;53(2):191-209; quiz 210-2
- Gordon DA, *Am J Med.*, 1973, avr;54(4):445-52

Xanthogranulome nécrobiotique

Généralités

- Dermatose granulomateuse **très rare**
- Dans 80% cas: association à une **paraprotéine monoclonale de type IgG** kappa ou lambda (MGUS ou myélome)
 - interaction avec nombreuses lipoprotéines
 - modification de l'homéostasie lipidique macrophagique.
- Autres associations:
 - **cryoglobulinémie**
 - **syndrome lymphoprolifératif**

Clinique

- Plaques ou nodules **infiltrés** de coloration **jaunâtre**, brune ou érythémateuse
- Localisation évocatrice: **zone périorbitaire**
- Autres localisations: tronc et membres
- Complications locales des lésions:
 - **ulcération** possible
 - cicatrices avec **complications ophtalmologiques** (blépharite, troubles oculomoteurs, proptose)
- Atteintes extra-cutanées exceptionnelles (larynx, pharynx, cœur, poumon, ovaire, rein, foie, rate, etc.)

Evolution

- **Lentement progressive:**
 - augmentation de la taille des lésions
 - augmentation du nombre de lésions
- **Régression spontanée possible**

Histologie

- Infiltrat **granulomateux** du derme et de l'hypoderme:
 - **plurifocal**
 - riche en **cellules géantes atypiques**
 - riche en **cellules de Touton** (cellules géantes chargées en lipides)
 - séparé par des plages de **nécrobiose** contenant des **cristaux de cholestérol**
- Généralement: granulome de type **interstitiel** mais organisation **palissadique** possible au contact des plages de nécrobiose
- Présence de plasmocytes et de nodules lymphoïdes possible

Prise en charge

- **Surveillance régulière:**
 - de la survenue d'une **MGUS**
 - de la transformation d'une MGUS en **myélome** nécessaire
- En cas de myélome: le **traitement spécifique** permet généralement la régression des lésions
- Dans les autres cas: **traitement non codifié**. Ont été proposés :
 - la corticothérapie générale
 - le chlorambucil
 - le melphalan
 - le thalidomide
 - la plasmaphérèse

BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Benedetta Terzioli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146**
- Wendeinthal-Barth B, *Hautarzt*, 2017 Jul;68(7):536-541
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30
- Wick MR, *Semin Diagn Pathol*, 2017 May;34(3):301-311
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Holl-Ulrich K, *Pathologe.*, 2016 Mar;37(2):172-82
- Rosenbach M, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):373-87
- Asai J, *J.Dermatol.*, 2017 Mar;44(3):297-303
- Wood A.J., *Arch Dermatol.*, 2009;145:279-284
- Szalat R., *J Intern Med.*, 2014;276:269-284

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Panayi GS, Wooley P, Batchelor JR. Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations, and toxic reactions to drugs. Br Med J. 11 nov 1978;2(6148):1326-8.
- Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. Ann Rheum Dis. juin 2015;74(6):1037-44.
- Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. Ann Rheum Dis. nov 2012;71(11):1914-5.
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. janv 1995;38(1):44-8.

Dermatite interstitielle granulomateuse

Généralités

- Touche préférentiellement la **femme**
- Survient souvent dans un contexte de:
 - **maladie auto-immune mal étiquetée** (PR, lupus érythémateux, hépatite auto-immune, syndrome des antiphospholipides, autres connectivites, thyroïdite auto-immune),
 - **lymphoprolifération**
 - ou de **cancer solide** (polyarthrite et dermatite interstitielle granulomateuse paranéoplasique).
- Evolution: marquée par une **alternance de poussée et de rémission** (régression des lésions en 6 à 12 mois)

Clinique

- **Cordons:**
 - érythémateux
 - indurés
 - asymptomatiques
 - verticaux
 - localisations: plis axillaires et parois thoraciques latérales.
- **Plaques ou nodules:**
 - érythémateux, bruns ou violacés
 - localisations: cuisses, bras ou tronc
 - parfois confluents ou annulaires.
- Parfois associée à des **polyarthralgies/arthrites** accompagnant, précédant ou suivant les lésions cutanées.





Histologie

- Granulome
 - **histiocytaire**
 - **interstitiel diffus** et **dense** du derme réticulaire
 - adoptant une **disposition en bande**
- Altérations particulières du tissu conjonctif :
 - faisceaux de collagène individuels **altérés, hypercolorables et éosinophiles**, entourés d'une **palissade histiocytaire** (« rosette »)
 - absence de dépôt de mucine
 - absence de vascularite
 - cellules géantes peu nombreuses
 - quelques neutrophiles et éosinophiles surtout autour du collagène altéré.

La dermatite interstitielle granulomateuse médicamenteuse

- Médicaments incriminés: anti-TNF alpha, IEC, inhibiteurs calciques, anti-épileptiques etc
- Délai d'apparition des lésions **très variable** (4 semaines à plusieurs années)
- Clinique:
 - **macules ou plaques annulaires** asymptomatiques
 - localisations: extrémités, plis, face interne des avant-bras ou région inter mammaire
- Histologie: proche de la forme classique avec un infiltrat histiocytaire interstitiel, mais avec présence :
 - de **lymphocytes atypiques**
 - **d'éosinophiles**
 - **d'élastophagie**
 - de **cellules géantes**
 - d'une **dermatite vacuolaire** de l'interface voire d'une **dermatite lichénoïde**
 - de **granulomes extra-vasculaires nécrosants**
- Traitement: **arrêt du médicament** en cause

La dermatite granulomateuse palissadique neutrophilique

- Survient au cours de diverses **affections systémiques**:
 - syndrome de Churg et Strauss et maladie de Wegener
 - lymphoproliférations
 - lupus érythémateux systémiques et polyarthrite rhumatoïde
 - colite inflammatoire
- Clinique: **plaques érythémateuses** du tronc ou **papules** des membres (coudes, doigts), de la face ou du cou, parfois **ombiliquées ou nécrotiques**, **multiples** et souvent **symétriques**
- Histologie: infiltrat **histiocytaire palissadique et interstitiel** avec :
 - de nombreux **neutrophiles** avec **leucocytoclasie** et avec ou sans vascularite des petits vaisseaux dermiques
 - une **nécrose basophile** en plage du tissu conjonctif
 - parfois des éosinophiles
 - parfois du granulome nécrosant extravasculaire

Prise en charge

- Traitement **non codifié**
- Repose sur le **traitement de la maladie systémique** associée qui doit toujours être recherchée
- Amélioration possible des lésions sous:
 - **corticoïdes topiques**
 - **antipaludéens de synthèse**
 - **dapsone**
- Traitement essayés dans les cas réfractaires:
 - AINS
 - méthotrexate
 - ciclosporine
 - anti-TNF
 - tocilizumab.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Benedetta Terziroli Beretta-Piccoli, *Clin Rev Allergy immunol.*, 2018 Feb;54(1):131-146**
- Wendeinthalder-Barth B, *Hautarzt*, 2017 Jul;68(7):536-541
- Joseph JC, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):609-30
- Wick MR, *Semin Diagn Pathol*, 2017 May;34(3):301-311
- Lo Schiavo A, *Clin Dermatol.*, 2014 Sep-Oct;32(5):646-53
- Holl-Ulrich K, *Pathologe.*, 2016 Mar;37(2):172-82
- Rosenbach M, *Dermatol Clin.*, 2015 Jul;33(3):373-87
- Asai J, *J.Dermatol.*, 2017 Mar;44(3):297-303
- Hawryluk E.B., *Am J Clin Dermatol.*, 2010;11:171-181

BIBLIOGRAPHIE (2)

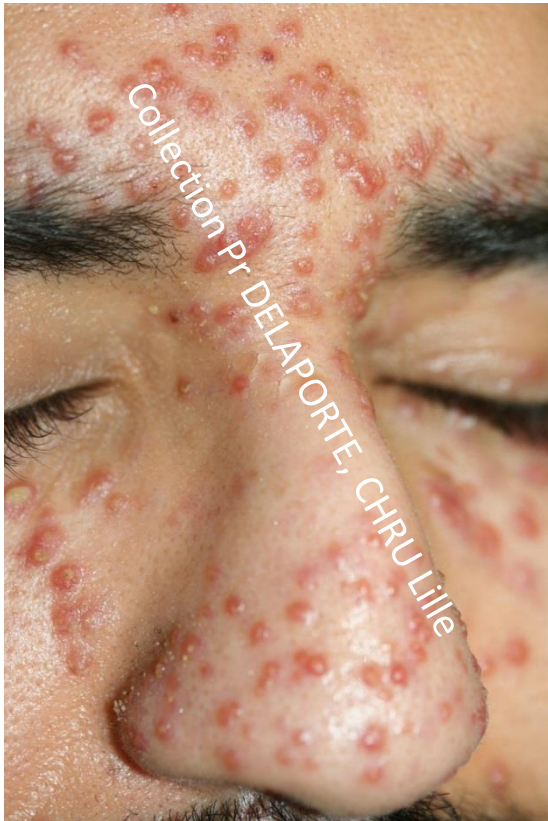
- Panayi GS, Wooley P, Batchelor JR. Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations, and toxic reactions to drugs. Br Med J. 11 nov 1978;2(6148):1326-8.
- Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. Ann Rheum Dis. juin 2015;74(6):1037-44.
- Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. Ann Rheum Dis. nov 2012;71(11):1914-5.
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. janv 1995;38(1):44-8.

Le lupus miliaire disséminé de la face (LMDF)

Généralités

- Dermatose inflammatoire granulomateuse **rare**
- Touche principalement **l'adulte jeune**
- Etiologie **indéterminée**
 - origine tuberculeuse suspectée mais *Mycobacterium tuberculosis* jamais identifié dans les lésions de LMDF
 - considérée par certains comme forme granulomateuse de rosacée mais nettes différences cliniques et histologiques
 - implication suspectée de *Demodex folliculorum*, de *Propionibacterium acnes* et du follicule pilo-sébacé, dont la rupture entraînerait une réaction auto-immune granulomateuse
- Entité parfois décrite sous le terme **FIGURE pour Facial Idiopathic Granulomas with Regressive Evolution**
- Pas d'association à une pathologie systémique sous-jacente

Clinique



- Eruption **bilatérale, symétrique et centro-faciale**
- Lésions papuleuses
 - très **lupoïdes** à la vitropression
 - **monomorphes**
 - de couleur **rouge-brun**
 - parfois **nécrotiques**
 - localisation: **face**, y compris paupières et lèvre supérieure
 - +/- disposition **péri-orale**
- Dermoscopie: aspect de « **strawberry pattern** »
 - **bouchons de kératine** au niveau des follicules pileux
 - structures **vasculaires** (vaisseaux linéaires et en épingle à cheveux)
- Atteintes extra-faciales rapportées (axillaire)

Histologie

- Granulomes présents dans le derme:
 - **lympho-épithélioïdes gigantomaculaires**
 - centrés par de **larges plages de nécrose caséuse**
- Aspect histologique variable selon le **stade évolutif**:
 - stade **précoce** : **infiltrat lympho-histiocytaire** péri-annexiel et péri-vasculaire
 - stade **plus avancé** : granulome **épithélioïde avec ou sans nécrose** centrale, **abcès** ou infiltrat inflammatoire non granulomateux **aspécifique**
 - stade **tardif** : **fibrose périfolliculaire** accompagnée d'un infiltrat cellulaire **non spécifique** possible

Prise en charge

- **Régression spontanée** possible en 12 à 24 mois laissant place à des cicatrices en « pic à glace »
- Traitement par **cyclines** peut être prescrit en 1^{ère} intention (Doxycycline ou Minocycline)
- Autres traitements proposés (efficacité variable):
 - isotrétinoïne
 - dapsons
 - corticoïdes
 - clofazimine
 - métronidazole
 - tacrolimus topique
- **Prévention des cicatrices** par utilisation précoce de **corticoïdes** possible
- Traitement des cicatrices: **laser CO2** (bonne efficacité)

BIBLIOGRAPHIE (1)

- El Benaye J., *Ann Dermatol Venereol.*, 2011, Aug-Sep;138(8-9):597-600
- Ayhan E., *Clin Exp Dermatol.*, 2014, Jun;39(4):500-2
- Borhan R., *Ann Dermatol Venereol.*, 2005, Jun-Jul;132(6-7 Pt 1):526-30
- Sehgal VN, *Skinmed*, 2005, Jul-Aug;4(4):234-8
- Gupta D, *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, 1996, Nov-Dec;62(6):371-2
- Dev T, *BMJ case Rep.*, 2017, Jul;2017.pii:bcr-2017-221118
- Toda-Brito H., *An Bras Dermatol.*, 2017, 92(6):851-3
- Cymerman R., *Dermatol Online J.*, 2015, Dec 16;21(12)
- Hodak E., *Br. J. Dermatol.*, 1997, 137, 614

Dermatite granulomateuse péri- orale juvénile

Généralités

- Variante granulomateuse de la dermatose péri-orale
- **Etiologie inconnue**
- Touche préférentiellement:
 - les **enfants de peau noire** avant la puberté
 - avec une **prédominance masculine**
- Aussi décrite sous le terme **FACE pour Facial Afro-Caribbean Childhood Eruption**
- Entité à distinguer:
 - d'une sarcoïdose
 - d'une rosacée granulomateuse
 - d'un lupus miliaire disséminé de la face

Clinique



- Très proche du lupus miliaire disséminé de la face
- Lésions papuleuses:
 - **asymptomatiques**
 - très **monomorphes**
 - localisation: région **péri-orale et péri-nasale, paupières et oreilles**
 - persistantes sur plusieurs mois puis **disparition sans cicatrice**
- Atteintes extra-faciales très rares (région génitale, nuque, partie supérieure du tronc et membres supérieurs)

Histologie

- **Infiltrat granulomateux:**
 - de la partie supérieure du derme et en région péri-folliculaire
 - constitué de macrophages, de lymphocytes et de cellules géantes
- Les lésions granulomateuses ne s'accompagnent **pas de nécrose**

Prise en charge

- **Régression spontanée** en quelques mois ou années
- Lésions favorisées par **l'application de dermocorticoïdes à rechercher et stopper**
- **Pas de traitement codifié** mais certains traitements peuvent être efficaces :
 - les cyclines (contre-indiqué chez l'enfant de moins de 8 ans)
 - le métronidazole topique
 - l'azithromycine
 - l'érythromycine topique
 - le tacrolimus topique

BIBLIOGRAPHIE (1)

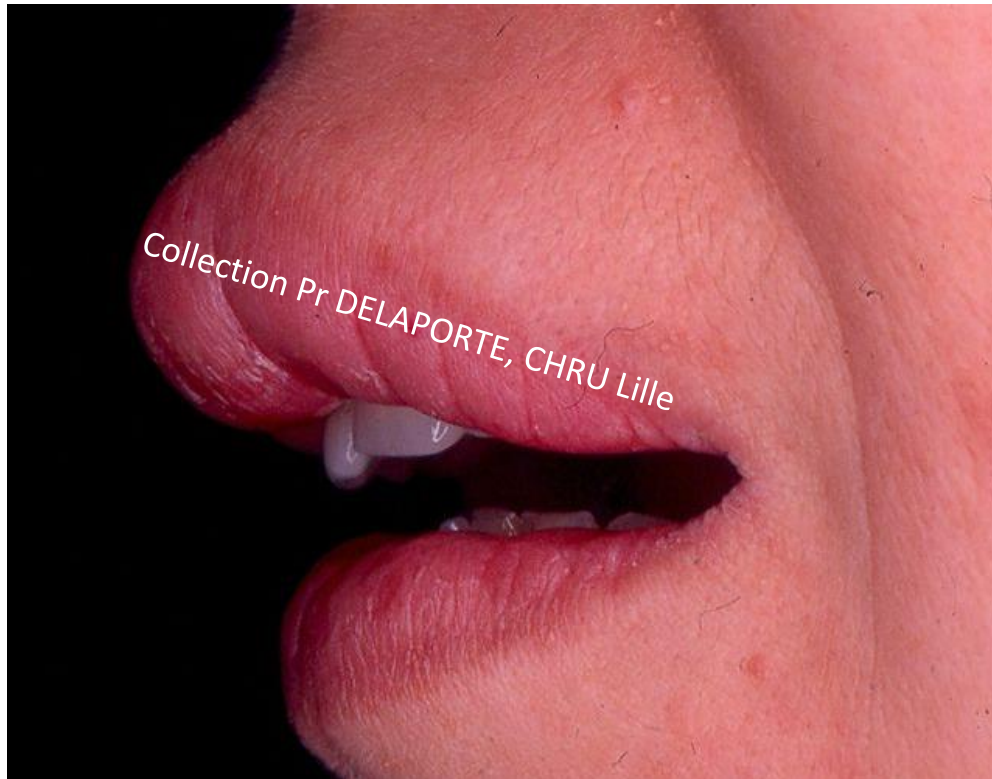
- Kim YJ, *Ann dermatol*, 2011, Aug;23(3):386-8
- Wagner G, *Hautarzt*, 2014, Oct;65(10):903-7
- Milagre ACX, *Rev Paul Pediatr.*, 2018, Oct-Dec;36(4):511-514
- Lee GL, *Dermatol Clin.*, 2015, Jul;33(3):447-55
- Lipoznzcic J, *Clin Dermatol.*, 2014, Jan-Feb;32(1):125-30
- Mokos ZB, *Acta Clin Croat.*, 2015, Jun;54(2):179-85
- Tempark T, *Am J Clin Dermatol*, 2014, Apr;15(2):101-13
- Frieden I., *Arch Dermatol.*, 1989, 125, 369
- Williams H.C., *Clin Exp Dermatol.*, 1990, 15, 163

La macrochéilite granulomateuse de Miescher

Généralités

- Dermatose granulomateuse **rare d'étiologie indéterminée**
- Touche les **adultes jeunes** entre **20 et 40 ans**, mais possible chez l'enfant
- Hypothèses physiopathologiques proposées:
 - prédisposition **génétique**
 - facteurs **immunologiques** : altération locale de l'immunité innée
 - mécanisme **allergiques**
 - agents **microbiens** (*Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*) : implication suggérée mais jamais démontrée
- Peut faire partie du **syndrome de Melkersson-Rosenthal** associant:
 - macrochéilite
 - langue scrotale
 - paralysie faciale bilatérale ou à bascule
- Chéilites granulomateuses similaires décrites dans la **maladie de Crohn** ou dans certaine **réaction allergique de contact aux sels minéraux** (Cobalt).

Clinique



- **Inflammation chronique hypertrophique de la lèvre (chéilite)** pouvant s'étendre:
 - aux joues (paréite)
 - au front (métopite)
 - aux paupières (blépharite)
 - ou à l'ensemble du visage (prosopite)
- Localisation:
 - lèvre supérieure ++
 - peut impliquer la lèvre inférieure
- **Asymptomatique**
- **Evolution par poussée** de durée variable (plusieurs heures à plusieurs jours) +/- induration constante
- **Atteinte similaire organes génitaux** (balanoposthites et vulvites)

Histologie

- **Non nécessaire au diagnostic** mais peut aider:
 - dans les formes incomplètes
 - pour éliminer les diagnostics différentiels (maladie de Crohn, sarcoïdose)
- On observe:
 - un œdème du derme et du chorion, associé à **un infiltrat polymorphe** composé de lymphocytes, plasmocyte, cellules géantes multinucléées
 - des **granulomes épithélioïdes** arrondis ou allongés engainant les vaisseaux dermiques ou pénétrant les capillaires lymphatiques dilatés (**endolymphangite épithélioïde oblitérante**)
 - +/- de la fibrose

Prise en charge

- Traitement est empirique
- Régression spontanée possible mais rare
- **Corticoïdes locaux** (topiques ou intra-lésionnels): les plus utilisés
- **Corticothérapie générale en cure courte** parfois prescrite
- Nombreux autres traitements d'efficacité variable essayés: tacrolimus topique, thalidomide, dapsone, doxycycline etc.
- Chirurgie envisageable pour les lésions non évolutives

BIBLIOGRAPHIE (1)

- Cancian M, *Allergy Athsma Clin Immunol.*, 2019 Jan 5;15:1
- Martinez Martinez ML, *Actas Dermatosifiliogr.*, 2012 ,Oct;103(8):718-24
- Cousin F, *Ann Med Interne*, 1998 Dec;149(8):495-501
- Rachisan AL, *Rom J Morphol Embryol.*, 2012;53(3 Suppl):851-3
- Friedrich W, *Laryngorhinootologie*, 1990, Nov;69(11):564-8
- Miest R, *Clin Dermatol*, 2016, Jul-Aug;34(4):505-13
- Alhazmi K, *Ann Dermatol Venereol*, 2018, Aug - Sep;145(8-9):492-499
- Grosshans E., *Ann Dermatol Venereol.*, 1991, 118, 245

Granulomatose des déficits immunitaires congénitaux

Généralités

- Lésions granulomateuses **nécrosantes simulant un lupus tuberculeux** d'évolution parfois très mutilante décrites dans de nombreux syndromes de déficit immunitaire primitifs
- Mécanisme physiopathologique de la formation des granulomes inconnu
 - hypothèse d'un **dérèglement immunitaire impliquant les lymphocytes T et B et les cellules NK** (défaut de lymphocytes B mémoire, lymphopénie T CD4, activation des granulomes par cellules NK)
 - **souche vaccinale du virus de la rubéole** mis en évidence dans les lésions granulomateuses suggérant un rôle potentiel du vaccin
- Pas de facteur déclenchant retrouvé généralement
 - persistance de la **souche vaccinale du virus de la rubéole** suggéré comme facteur déclenchant dans la formation de granulome

Clinique



- Lésions érythémateuses:
 - **papuleuses** ou **nodulaires**
 - **disséminées**
 - **squameuses**
 - +/- **atrophiques, ulcérées**
 - confluent en **plaques** d'extension progressive
 - localisations: visage, membres, tronc et fesses
- Localisations relativement respectées:
 - cuir chevelu
 - région palmo-plantaire
 - abdomen
 - dos
- **Manifestations granulomateuses extra-cutanées possibles:**
osseuse, synoviale, pulmonaire, hépatique, digestive, splénique, conjonctivale, ganglionnaire, oculaire

Histologie

- Différents types de granulomes rapportés +/- associés chez le **même patient**:
 - granulomes **épithélioïdes sans nécrose caséuse (sarcoïdosique)**
 - granulomes **tuberculoïdes avec nécrose caséuse**
 - granulomes **palissadiques et nécrobiotiques**
- Prédominance fréquente de **lymphocytes T CD8** dans les lésions avec **ratio CD4/CD8 < 1** (élément important pour le diagnostic différentiel avec la sarcoïdose)

Prise en charge

- En l'absence de traitement: **croissance progressive** des lésions.
- 1^{ère} étape du traitement = **restauration immunitaire** si possible
 - greffe
 - ou immunoglobulines intra-veineuses
- **Pas de recommandations:**
 - antibiotiques, dapsons ou hydroxychloroquine semblent non efficaces
 - corticoïdes locaux ou généraux et les immunosuppresseurs (notamment méthotrexate): efficacité variable selon les cas
 - anti-TNF semblent prometteurs (indication restant à définir)

BIBLIOGRAPHIE (1)

- Woelke S, *Front Immunol*, 2018, Sep 18;9:2000
- Mitra A, *Br J Dermatol.*, 2005, Jul;153(1):194-9
- Siegfried EC, *J Am Acad Dermatol.*, 1991, Nov;25(5 Pt 1):761
- Aghamohammadi A, *Acta Dermatovenereol Croat.*, 2010;18(2):107-13
- Harp J., *Int J Dermatol.*, 2015, Jun;54(6):617-25
- Leclerc-Mercier S, *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2019 Mar 14
- Sillevs Smitt JH, *Curr Opin Pediatr.*, 2013 Aug;25(4):492-7
- Levine TS, *Br J Dermatol.*, 1994 Jan;130(1):118-20
- De Jager M, *J Cutan Pathol*, 2008 May;35(5):467-72
- Franxman TJ, *J Clin Immunol.*, 2014 Oct;34(7):820-7

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Mitra A, *J Am Acad Dermatol.*, 2011, Sep;65(3):676-677
- Malphettes M, *Rev Med Interne*, 2008 Jan;29(1):28-32
- Shoimer I, *J Cutan Med Surg*, 2016, May;20(3):259-62
- Nanda A, *Am J Dermatopathol.*, 2014, Oct;36(10):832-7
- Van Horn SA, *J Cutan Pathol.*, 2018, Dec;45(12):940-943
- Buchbinder D, *J Clin Immunol.*, 2019, Jan;39(1):81-89
- Artac H., *Rheumatol Int.*, 2009, Nov;30(1):109-12
- Esenboga S, *Clin Immunol.*, 2018, Dec;197:1-5

Réactions granulomateuses diverses

Généralités

- Réactions cutanées granulomateuses (nodules épithélioïdes bien circonscrits) fréquentes dans de nombreuses situations inflammatoires non infectieuses:
 - les **cancers ou leur métastase**
 - les **processus lymphoprolifératifs** (pseudolymphome ou mycosis fongoïde)
 - les **maladies neutrophiliques** (pyoderma gangrenosum granulomateux)
 - la **maladie de Crohn**

Dermatoses granulomateuses infectieuses

Tuberculose cutanée

Introduction

- Atteinte cutanée liée à l'infection d'une mycobactérie du **complexe tuberculosis** parmi:
 - *Mycobacterium tuberculosis* le plus souvent,
 - *Mycobacterium bovis*
 - **bacille de Calmette et Guérin (BCG)**: variété atténuée de *M. bovis* utilisée pour la vaccination
 - exceptionnellement par *Mycobacterium africanum*
- Très grand **polymorphisme** clinique
- **Statut immunitaire du sujet infecté**: joue un grand rôle dans l'hétérogénéité des présentations cliniques
- Plusieurs classifications:
 - de Byet: selon mode d'infestation
 - distinction actuelles: tuberculoses cutanées vraies et tuberculides
 - formes pauci et multi-bacillaire (PCR)

Classification de Byet

- Selon le **mode d'infestation**
- **Tuberculose cutanée exogène**: inoculation directe du bacille dans la peau
 - chancre tuberculeux et tuberculose verruqueuse
 - certains cas de lupus tuberculeux
- **Tuberculose cutanée endogène**:
 - par **contiguïté** ou **auto-inoculation** : scrofuloderme, tuberculose orificielle
 - par **dissémination hématogène** : lupus tuberculeux, gommes tuberculeuses, tuberculose miliaire aiguë, tuberculides papulo-nécrotiques
 - par **dissémination lymphatique** : lupus tuberculeux.

Distinction actuelle

- « **Tuberculoses cutanées vraies** » = inflammation granulomateuse avec **mise en évidence de *M. tuberculosis*** par examen direct, culture ou PCR :
 - le chancre tuberculeux
 - la tuberculose verruqueuse
 - le lupus vulgaire
 - les scrofulodermes
 - les gommes tuberculeuses métastatiques,
 - la tuberculose orificielle
 - la miliaire tuberculeuse
 - certains cas de tuberculides papulonécrotiques
- **Formes de tuberculides = BK jamais retrouvé** mais **inflammation granulomateuse** cutanée et bonne **réponse thérapeutique aux antituberculeux**:
 - le lichen scrofulosorum
 - l'érythème induré de Bazin
 - certains cas de tuberculides papulonécrotiques

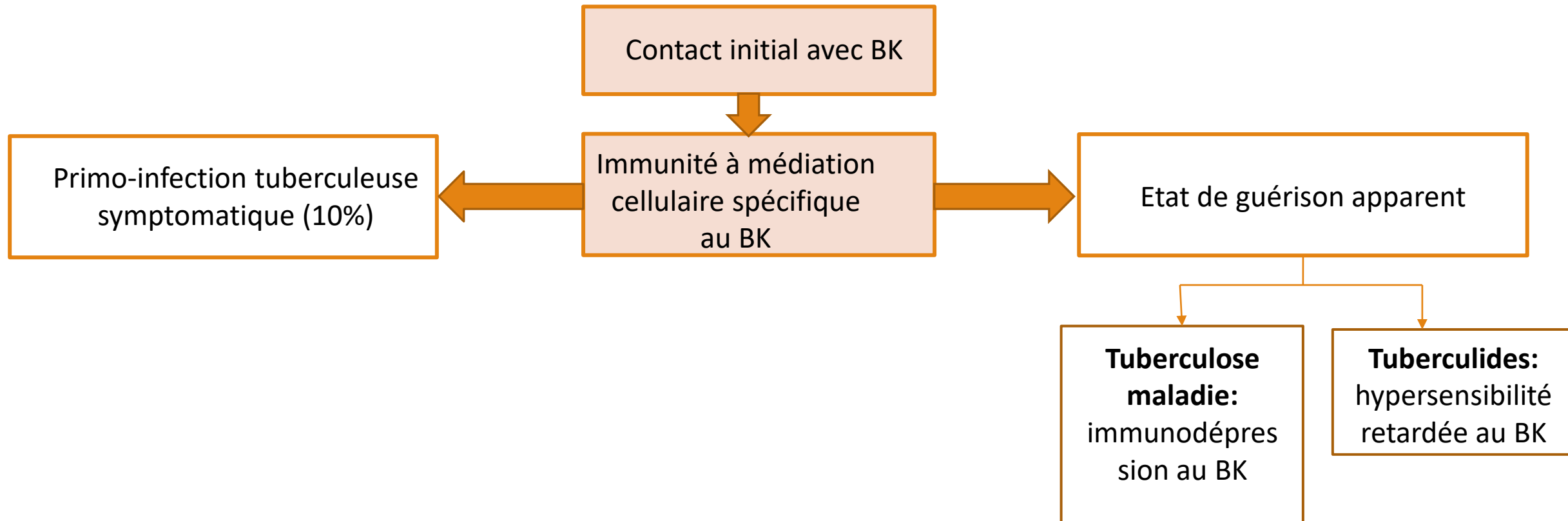
Epidémiologie

- Représente **1%** de l'ensemble des formes cliniques de tuberculose
- Prévalence mondiale augmente avec fréquence de **l'infection VIH** ou **immunodépression** toute cause confondue
- **Transmission interhumaine** possible sauf pour *M. bovis*
- Incidence globale en augmentation dans les pays industrialisés:
 - augmentation de la précarité et de l'immigration de sujets provenant de zones à forte endémie
 - infection par le VIH
 - développement des biothérapies (notamment anti-TNF alpha)

Physiopathologie

- **Premier contact avec BK:**
 - généralement **pulmonaire**: inhalation de gouttelettes de Pflügge au contact d'un malade ayant une tuberculose pulmonaire
 - plus rarement: **cutané** ou **digestif**
- Formation d'un **chancre d'inoculation** pulmonaire ou cutané puis **dissémination sanguine ou lymphatique** → localisations **secondaires** (apex, reins, épiphyses, cerveau, peau)
- Tuberculose cutanée = **invasion cutanée par *M. tuberculosis***
 - **exogène** : par inoculation directe
 - **endogène** : secondaire à la dissémination hématogène ou lymphatique de l'infection pulmonaire ou par contiguïté d'un organe de proximité infecté
- ***M. bovis***: transmission directe par **contact de la peau avec une lésion de l'animal infecté** (bovins)
- **Bacille de Calmette et Guérin (BCG)**: inoculation directe lors de la **vaccination**

Physiopathologie



Clinique

- **Tableaux cutanés très variés :**
 - papules inflammatoires
 - nodules
 - ulcères
 - pustules
 - plaques verruqueuses etc...
- **Signes systémiques fréquents:**
 - fièvre
 - sueurs nocturnes
 - AEG avec perte de poids
- **Signes extra-cutanés selon les formes**
 - tuberculose pulmonaire
 - atteinte ganglionnaire etc...

Histologie

- Lésion caractéristique = **granulome épithélio-giganto-cellulaire**
 - formé de **cellules épithélioïdes**: cellules de Langhans
 - entourées par une **couronne de lymphocytes**
 - aspect du **granulome très variable selon la réponse immunitaire de l'hôte** (composition cellulaire variable)
- Coloration de Ziehl:
 - **présence de B.A.A.R**: déficience de la réponse immunitaire
 - plus fréquents au stade précoce
- **Nécrose caséuse centrale**:
 - très en faveur de la tuberculose
 - rarement observée

Mise en évidence BK

- Preuves **directes** sur prélèvement de pus ou biopsie:
 - **examen direct**: recherche de **B.A.A.R**
 - **culture**: diagnostic d'espèce et antibiogramme
 - **PCR**: détection rapide de l'ADN microbien, diagnostic d'espèce et identification de gène de résistance
 - **Xpert**: test moléculaire rapide permettant la détection du BK et la résistance aux antituberculeux (rifampicine)
 - **histologie**: visualisation de **B.A.A.R** à la coloration de Ziehl
- Preuves **indirectes**:
 - **IDR** à la tuberculine: lecture à 72h, positivité = papule érythémateuse > 5 mm
 - **Quantiféron**: quantité d'interféron gamma produite par lymphocytes, ne distingue pas infection ancienne ou active
 - **histologie**: granulomes épithélioïde avec nécrose caséeuse

Diagnostic positif tuberculose cutanée

- Difficile:
 - grand polymorphisme clinique
 - défaut de documentation microbiologique fréquent (examen bactériologique et culture)
 - absence de spécificité du granulome tuberculoïde.
- Repose sur un **faisceau d'arguments**:
 - **épidémiologiques**
 - **cliniques**
 - **immunologiques**
 - **histologiques**
 - **bactériologiques**
 - et **élimination des diagnostics différentiels**
- Vaccination par le BCG: n'est pas un argument contre le diagnostic

Examens utiles au diagnostic de tuberculose cutanée

- **IDR** à la tuberculine
- **Quantiféron** (en alternative à l'IDR)
- **Examen direct et culture** sur
 - biopsie en périphérie de la lésion
 - ou ponction d'abcès à l'aiguille (proscrire les écouvillonnages).
- **PCR**
- **Examen histologique**
- **Dépistage atteintes extra-cutanées**
 - une radiographie du thorax
 - l'examen direct et la culture de différents prélèvements : crachats, selles, urines
- **Sérologie VIH** recommandée dans toutes les formes de tuberculose

Formes cliniques: le chancre tuberculeux cutané

- Exceptionnel, concerne sujets **non immunisés contre *M. tuberculosis*** (enfants et nourrissons ++)
- **Inoculation directe** du BK par blessure infectante ou infection d'une lésion suivie de 1 à 3 semaines d'incubation
- Clinique:
 - localisations: face, membres, muqueuses orogénitales
 - initialement **nodule érythémateux qui s'ulcère**
 - phase d'état : **ulcération à bords décollés** recouverte de croûtes avec souvent ADP satellite +/- fistulisée
- Evolution:
 - persistance sur **plusieurs mois**
 - complications: lupus tuberculeux ou érythème noueux
- Investigations
 - **IDR: Initialement négative ou faible puis se positive**
 - **positivité examen direct et culture**
 - histologie: infiltrat polymorphe non spécifique puis **granulome épithélioïdo-giganto-cellulaire** +/- mise en évidence BK

Formes cliniques: les scrofulodermes



- Nodule sous-cutané non inflammatoire → ramollissement progressif = abcès fluctuant indolore (abcès froid) → fistulisation = **ulcérations violacées à bords décollés et fond jaunâtre et pus**
- Lésion unique (++), parfois multiples
- **AEG** sans fièvre
- **Auto-inoculation** à partir de scrofuloderme possible

Formes cliniques: les scrofulodermes



Formes cliniques: les scrofulodermes

- Formés par **contiguïté d'un foyer tuberculeux** (ostéoarticulaire et ganglionnaire surtout)
- Evolution: cicatricielle, atrophique et pigmentée avec brides irrégulières se forment (écrouelles)
- Investigations:
 - **IDR souvent positive**
 - examen direct: **B.A.A.R** fréquemment visualisés
 - histologie profonde: **granulomes tuberculoïdes** dans l'hypoderme +/- nécrose caséuse centrale
 - **imagerie: recherche foyer sous-jacent** foyers viscéraux à distance (pulmonaire)

Formes cliniques: gommages tuberculeuses



- Lésions **nodulaires dermohypodermiques** bien limitées non inflammatoires indolores → ramollissement → ulcération = **larges lésions creusées à bords décollés**
- Contiennent un **matériel caséux purulent** verdâtre et épais

Formes cliniques: gommages tuberculeuses



Formes cliniques: gommages tuberculeuses

- **Abcès froids métastatiques** dus à la dissémination de *M. tuberculosis* dans les tissus sous-cutanés à partir d'un foyer tuberculeux profond (guéri ou non)
- Plus fréquentes chez les sujets **immunodéprimés ou dénutris**
- Evolution **chronique et cicatricielle**
- Investigations:
 - **BK identifiés** à l'examen direct, en culture ou histologie
 - histologie: **granulome tuberculoïde** profond avec **nécrose caséuse** centrale

Formes cliniques: lupus vulgaire ou tuberculeux



- Prédominance **féminine**
- Lésions initiales = **lupomes** (petites lésions molles lupoïde à la vitropression) → confluence = **placard annulaire de centre pseudo-cicatriciel** → nouveaux lupomes peuvent survenir sur la zone centrale
- Zone périphérique érythémato-violacée et croûteuse
- Nombreuses formes cliniques décrites (polymorphisme)

Formes cliniques: lupus vulgaire ou tuberculeux

- Pas d'association à un foyer viscéral évolutif mais **réactivation cutanée d'une tuberculose latente**
- Evolution: **chronique, lentement progressive** +/- compliquée (carcinome épidermoïde)
- Investigations:
 - **IDR souvent positive**, culture positive dans 50% cas
 - histologie: épiderme hyperplasique, atrophique ou ulcéré et **granulome tuberculoïde sans nécrose** caséuse dans le derme, **coloration de Ziehl souvent négative**

Formes cliniques: tuberculose verruqueuse



- **Papule cornée d'extension progressive** → formation de lésions à surface verruqueuse, kératosiques
- **Indolores**, entourées d'une aréole inflammatoire
- Localisation préférentielle: **extrémités**
- Extension progressive parfois serpigineuse avec atrophie centrale

Formes cliniques: tuberculose verruqueuse

- Secondaire à la **réinoculation du BK** sujet antérieurement sensibilisé (bouchers, éleveurs etc.)
- Investigations:
 - **culture est rarement rentable** (positive dans 1/3 cas)
 - histologie: **hyperkératose orthokératosique avec papillomatose** et acanthose, **granulomes épithélio-giganto-cellulaires** dans le derme, nécrose caséuse inconstante

Formes cliniques: tuberculose péri-orificielle



- Lésions **ulcérées à bords irréguliers décollés**, violacés et à fond purulent
- **Douloureuses** (gênant l'alimentation)
- Localisation **péri-orificielle** (bouche, langue, région anogénitale)

Formes cliniques: tuberculose péri-orificielle

- Forme **très rare**, prédominance **masculine**, sujets présentant **un foyer tuberculeux évolutif** (pulmonaire, digestif ou urinaire) → lésions secondaires à **l'auto-inoculation**
- Evolution: **pas de régression** spontanée, exulcérations périphériques confluentes avec **ADP inflammatoires satellites**
- Investigations:
 - **culture souvent positive**
 - histologie: **infiltrat inflammatoire massif non spécifique**, +/- B.A.A.R, hyperplasie épidermique, +/- granulomes (formes chroniques)

Formes cliniques: miliaire cutanée

- Secondaire à la **dissémination hématogène** du BK à partir d'un **foyer viscéral** ou après **primo-infection** chez l'immunodéprimé (notamment VIH positif), **âges extrêmes**
- Clinique:
 - **AEG ++**: fièvre, nombreuses autres foyers secondaires
 - **multiples petites papules polymorphes diffuses** érythémateuses ou violacées +/- confluentes, pustuleuses ou purpuro-nécrotiques
 - autres: placards ulcéro-nécrotiques, nodules sous-cutanés, lésions muqueuses
- **Evolution péjorative**: souvent **fatale** malgré traitement
- Investigations:
 - **IDR négative**
 - **examen direct et culture très souvent positifs**
 - histologie: infiltration de **lymphocytes** et **polynucléaires** +/- composante **nécrotique** et **hémorragique**

Formes cliniques: les tuberculides

- Formes **abacillaires**, réaction **d'hypersensibilité retardée** par relargage d'antigène d'un foyer tuberculeux souvent méconnu
- Regroupent:
 - **lichen scrofulosorum**
 - **tuberculides papulonécrotiques**
 - **érythème induré de Bazin**
- **IDR toujours positive**
- PCR sur prélèvements cutanés: +/- positive
- **Evolution inconstante sous traitement** antituberculeux

Tuberculides: lichen scorfulosorum



- **Papules folliculaires** avec **hyperkératose filiforme**
- +/- composante pustuleuse
- Pouvant confluer en placard à surface granitée
- Localisation: **tronc et membres**, plus rarement face

Tuberculides: lichen scorfulosorum

- Touche préférentiellement l'**enfant** ou l'**adulte jeune**
- Constamment associé à **tuberculose ancienne ou évolutive ganglionnaire ou osseuse**
- Investigations:
 - **IDR toujours positive**
 - histologie: **ébauche de granulome tuberculoïde** avec infiltrat disposé autour du follicule pileux, (orifice rempli de lamelles cornées parakératosiques)

Tuberculides: tuberculides papulonécrotiques

- Clinique:
 - lésions **papuleuses érythémateuses infiltrées** et indurées
 - +/- pustuleuses, recouvertes de croûtes
 - **évoluant nécrotique et cicatricielle**: cicatrices varioliformes déprimées
 - localisation: face d'extension des membres, face dorsale doigts et orteils, fesses, région lombaire
 - **bilatérales et symétriques**
- Evoluent par **poussées**
- Histologie: **granulomes tuberculoïdes avec nécrose caséuse**

Tuberculides: érythème induré de Bazin



- Hypodermite nodulaire chronique évoluant par poussées précédées de fièvre asthénie
- Favorisées par surmenage, plus fréquentes en hiver
- Lésions **bilatérales** = nodules fermes de 1 à 2 cm (1 à 10 nodules), douloureux, pouvant confluer pour former des placards infiltrés violacés +/- desquamation en périphérie
- Localisation: **1/3 inférieur et postérieur des jambes**
- Evolution: +/- **ulcération** nodules (1/3 cas s'ulcérer) ou **régression** = hyperpigmentation post-inflammatoire sans atrophie

Tuberculides: érythème induré de Bazin

- **Hypodermite nodulaire chronique** (étiologie tuberculeuse discutée)
 - la mise en évidence du BK dans les lésions très rare, même en PCR
 - l'histologie non spécifique : granulome tuberculoïde
 - récurrence malgré traitement antituberculeux
 - **tuberculose doit être considérée comme une étiologie possible** et doit être recherchée
- Touche préférentiellement les **femmes de 40 ans**
- Investigations:
 - **IDR positive**
 - histologie: **infiltrat lymphohistiocytaire** hypodermique touchant les **lobules puis les septas**

Formes cliniques: tuberculose cutanée chez le VIH

- L'infection par le VIH :
 - est un facteur d'évolution vers la **tuberculose maladie**
 - est un facteur de risque de **tuberculose extra-pulmonaire**
 - est un facteur de **mauvais pronostic de la tuberculose**
 - **Toutes les formes cliniques** peuvent s'observer
 - **Evolution plus rapide** par diffusion hématogène
 - **Miliaire cutanée généralisée** = forme caractéristique
- Il est recommandé de **réaliser une sérologie VIH** chez tous les patients atteints de **tuberculose**, y compris cutanée

Formes cliniques: liée au BCG

- Terrain: **nouveau-nés, les enfants < 6 ans, immunodéprimés**
- BCG utilisé dans:
 - la **vaccination** antituberculeuse
 - des protocoles d'**immunothérapie anti-cancéreuse**
- Complications:
 - **spécifiques locorégionales**: ulcération, abcès, adénite, lupus vulgaire ou tuberculides
 - **spécifiques générales**: **bécégite** (dissémination lymphatique et hématogène du BCG)
- Indication **traitement antituberculeux non consensuelle** (dépend du risque de dissémination)

Traitement

- Identique à celui des tuberculoses systémiques → association d'antibiothérapies (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol)
- 2 phases :
 - **phase intensive de 2 mois (quadrithérapie)**
 - **phase de stérilisation pendant 4 mois** ou plus (bi-thérapie par Rifampicine et Isoniazide)
- En pratique:
 - tuberculoses cutanées « **vraies** » = relèvent toutes d'un **traitement antibacillaire** (au moins 6 mois)
 - **tuberculides** : le **traitement antibacillaire discuté** même si classiquement prescrit. Autres: colchicine, corticotérapie
 - **BCGites: isoniazide 5 mg/kg/j seul pendant 6 mois** ou PCT (risque de chimiorésistance)
 - chimiorésistance du BK confirmée par antibiogramme: choix à adapter selon profil de résistance de la souche isolée

Prévention

- **Prévention primaire** fait appel :
 - à la **vaccination par le BCG**
 - à **l'élévation du niveau de vie**
- **Prophylaxie secondaire** implique :
 - le **traitement du cas** par un protocole bien conduit et complet
 - le **dépistage clinique et radiologique** d'une tuberculose dans l'entourage du cas ainsi que son traitement
 - la **déclaration obligatoire** des cas

BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Franco Paredes C**, *Clin Microbiol Rev.*, 2018, Nov 14;32(1). pii: e00069-18
- **Benchikhi H**, *EMC*, 2015, 98-360-A-10
- Macgregor RR, *Clinics in Dermatology*, 1995;13:245-255
- Virendra N, *International Journal of Dermatology*, May 1990, Vol.29, No.4
- Barbagallo J, *Am J Clin Dermatol.*, 2002; 3(5):319-328
- Ullah Kakakhell K, *International Journal of Dermatology*, Jul-Aug 1989, Vol.28
- Sambit N, *International Journal of Dermatology*, Feb 1994, Vol.33, No.2
- Keijsers RR, *J Dermatol Treat.*, 2011 Dec;22(6):315-8
- Chakraborty R, *Mymensingh Med J.*, 2016 Apr;25(2):385-91
- Charifa A, StatPearls [internet]. Treasure Islands (FL): StatPearl Publishing; 2019-

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Belo Dos Santos J, *An Bras Dermatol.*, 2014, 89(2):219-28
- Michael K, *Microbiology Spectrum*, 2016, 5(1):TNMI7-0010-2016
- Francisco G, *Clinics in Dermatology*, 2007, 25, 173-180
- Mehta PK, *FEMS Immunol Med Microbiol.*, 2012, Oct;66(1):20-36
- Hay RJ, *Curr Opin Infect Dis.*, 2005, Apr;18(2):93-5
- Mascaro JM, *Dermatol Clin.*, 2008, Oct;26(4):439-45
- Sehgal VN, *Int J Dermatol.*, 2005, Jun;44(6):521-3
- Handog EB, *Dermatologic Therapy*, 2008, Vol.21, 154-161
- High WA, *J Am Acad Dermatol.*, 2004, May;50(5 Suppl):S110-3
- Muto J, *Clin Exp Dermatol.*, 2006, Jul;31(4):611-2

BIBLIOGRAPHIE (3)

- Barroao Pereira JC, *Rev Port Pneumol.*, 2008, XIV (3):391-407
- Sehagl VN, *JEADV*, 2000, 14, 313-333
- Scollard DM, *Dermatol Clin.*, 2015, Jul;33(3):541-62
- Van Zyl L, *Tuberculosis (Edinb)*, 2015, Dec;95(6):629-638
- Machan A, *Int J Micobacteriol.*, 2018, Jul-Sep;7(3):203-211
- Dias MF, *An Bras Dermatol.*, 2014, Nov-Dec;89(6):925-38
- Fenske NA, *Arch Dermatol.*, 1981, 117, 151
- Lin YC, *Br J Dermatol.*, 2002, 147, 170
- Kullavanijava P, *Br J Dermatol.*, 1997, 136, 264
- Rositto, *Pedriatr Dermatol.*, 1996, 13, 451

BIBLIOGRAPHIE (4)

- Degitz K, *Lancet*, 1993, 341, 239
- Friedel J, *Ann Dermatol Venereol.*, 1987, 114, 845
- Cribier B, *Ann Dermatol Venereol.*, 1990, 117, 937
- Seckin D, *Br J Dermatol.*, 1997, 137, 1011
- Thami GP, *Pediatr Dermatol.*, 2002, 19, 122
- Oliva SM, *AIDS patients care STDS*, 1997, Dec;11(6):443-9

Lèpre

Epidémiologie

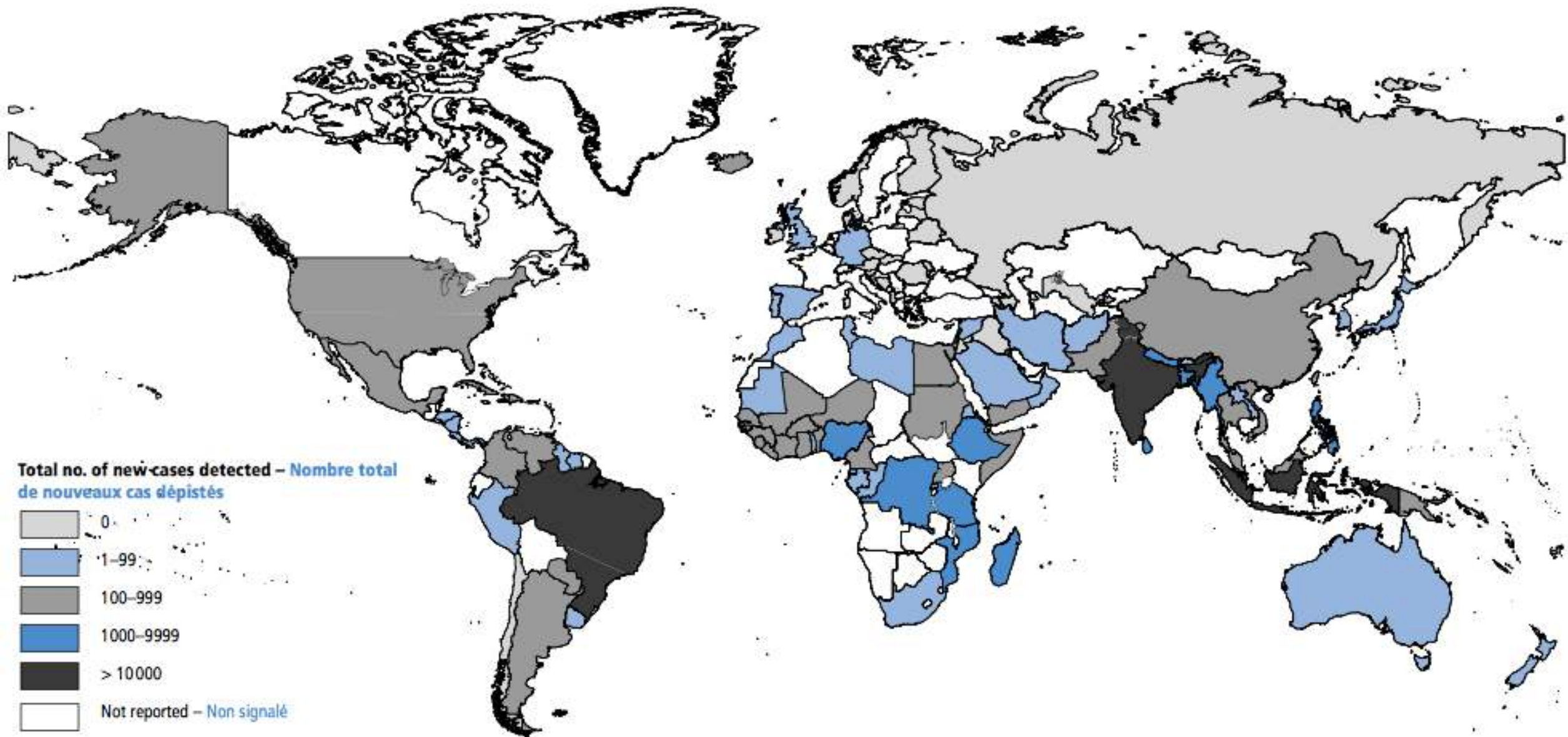
- **Diminution progressive de la prévalence** dans de nombreux pays (quelques millions de cas mondiaux dans les années 80 versus quelques centaines de milliers aujourd'hui)
- Mais taux de **dépistage de nouveaux cas quasi-inchangé à l'échelle mondiale** (210 758 cas en 2015 notifiés par 106 pays)
- Données françaises (2007):
 - **disparition lèpre autochtone**: nouveaux cas = immigrés, DOM-TOM, séjour en pays d'endémie
 - nouveaux cas régulièrement détectés aux Antilles, Guyane, Réunion, Nouvelle Calédonie et Polynésie française (mais taux de détection annuelle $< 1/10\,000$ habitants)
 - îles de Mayotte: maladie toujours endémique

Table 1 **Registered prevalence of leprosy and number of new cases detected in 136 countries or territories, by WHO Region, 2015**

Tableau 1 **Prévalence enregistrée de la lèpre et nombre de nouveaux cas dépistés dans 136 pays ou territoires, par Région OMS en 2015**

WHO Region – Région OMS	Number of cases registered (prevalence/ 10 000 population), first quarter of 2015 – Nombre de cas enregistrés (prévalence/ 10 000 habitants), premier trimestre 2015	Number of new cases detected (new-case detection rate/100 000 population), 2014 – Nombre de nouveaux cas dépistés (taux de dépistage des nouveaux cas/100 000 habitants), 2014
African – Afrique	20 564 (0.27)	20 004 (2.6)
Americas – Amériques	27 955 (0.31)	28 806 (3.2)
Eastern Mediterranean – Méditerranée orientale	2865 (0.05)	2167 (0.34)
South-East Asia – Asie du Sud-Est	117 451 (0.61)	156 118 (8.1)
Western Pacific – Pacifique occidental	5773 (0.03)	3645 (0.2)
Europe		18 (0.004)
Total	174 608 (0.29)	210 758 (3.2)

Map 1 **Geographical distribution of new leprosy cases, 2015**
Carte 1 **Répartition géographique des nouveaux cas de lèpre en 2015**



Epidémiologie

- Distribution: **homme > femme** (sex ratio 2/1), touche **tous les âges**
- Transmission:
 - **réservoir humain** (patients multibacillaires avec nombreux bacilles dans les sécrétions nasales)
 - **lésions cutanées ulcérées: source de contamination**
 - mode de pénétration mal connu: voies aériennes supérieures favorisée par lésion muqueuse
 - transmission materno-foetale suggérée
- Durée d'incubation: variable selon les formes
 - **3 à 5 ans** pour les formes **tuberculoïdes**
 - **7 à 10 ans** pour les formes **lépromateuses**

Bactériologie

- *M. leprae*
 - mycobactérie à **croissance lente** (12 jours)
 - **bacille acido-alcoolo-résistant** (B.A.A.R)
 - parasitisme **intra-cellulaire** obligatoire (cellules phagocytaires)
- Tropisme **cutané** et **neurologique**
- Mise en évidence
 - **non cultivable in vitro**
 - techniques d'inoculation à l'animal (lourdes, seulement certains centres)
 - **PCR**: identification et détection résistance médicamenteuse

Immunopathologie

Réponse à **médiation cellulaire spécifique** médiée par **lymphocyte T** avec selon qualité de la réponse:

- **Absence de maladie** (95% cas)
- **Lèpre maladie** (5% cas) avec soit
 - forme **tuberculoïde** (60% cas): bonne immunité contre *M. leprae*, granulomes lymphoépithélioïdes avec peu de bacilles en histologie
 - forme **lépromateuse** (40% cas): immunité faible contre *M. leprae*, macrophages spumeux (« cellules de Virchow ») avec nombreux bacilles en multiplication en histologie

Réponse **humorale**: production d'anticorps anti-*M. leprae* (faible chez patients tuberculoïdes)
sans action protectrice vis-à-vis du bacille

Immunogénétique

- Contrôle génétique à **2 niveaux**:
 - **Susceptibilité à la lèpre proprement dite**: association d'**HLA** de classe I et II
 - **Susceptibilité à une des formes cliniques**: tuberculoïde ou lépromateuse selon **gène HLA** et **TLR 2**
- Autres gènes impliqués dans la susceptibilité à la maladie et aux différentes formes:
 - NRAMP1
 - gène du TNF- α
 - gène de la laminine
 - gène de l'IL-10
 - gène du récepteur de l'IL12

Clinique: généralités

- Manifestations **révélatrices**:
 - **cutanées** avec ou sans signes neurologiques le plus souvent
 - **neurologiques** isolées: plus rares
 - autres organes (os, œil etc): exceptionnelles
- **2 grandes formes** de lèpre sur le plan dermatologique:
 - **tuberculoïde**: lésions peu nombreuses (<10), asymétriques, **hypo ou anesthésiques** (pathognomonique)
 - **lépromateuse**: lésions multiples (>20), symétriques, pas ou très peu anesthésiques
- Atteinte **neurologique**
- **Autres atteintes**: oculaire, ORL, ostéoarticulaire, rénale, musculaire, autres

Clinique: lèpre tuberculoïde

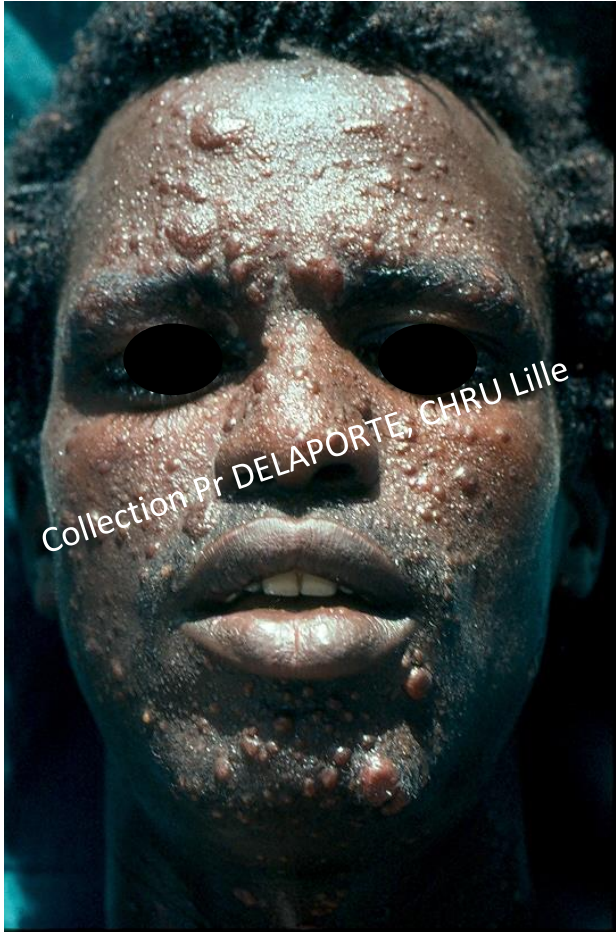


- Lésions **peu nombreuses** (<10), **asymétriques**, **hypo ou anesthésiques** (pathognomonique de la lèpre tuberculoïde), disparaissent **sans cicatrice** sous traitement
- Lésions **maculeuses**:
 - **hypochromiques**
 - de **grande taille** (>5 cm)
 - **limites nettes**
- Lésions **infiltrées**
 - en totalité ou en bordure (aspect annulaire)
 - **érythémateuses** ou **hypochromiques**
 - succèdent ou non aux lésions maculeuses
 - **grande taille** (>5 cm)

Clinique: lèpre tuberculoïde



Clinique: lèpre lépromateuse



- Lésions **multiples** (>20), **symétriques**, peu ou **pas anesthésiques**, disparaissent **sans cicatrice** sous traitement
- Atteinte **extrémités** (doigts, orteils)/lobules oreilles
- Lésions **maculeuses**:
 - +/- **hypochromiques** (peau noire) ou **érythémato-cuivrée** (peau claire)
 - de **petite taille** (0,5 à 2 cm)
 - **limites floues**
- Lésions **infiltrées**
 - en totalité (papulo-nodule = lépromes) ou en bordure (aspect annulaire avec lésions de grande taille jusqu'à 5-10 cm)
 - **confluence des lésions** sans traitement (« faciès léonin »)
 - **érythémateuses** ou **cuivrées**
 - succèdent aux lésions maculeuses
 - **petite taille** (0,5 à 2 cm)

Clinique: lèpre lépromateuse



Clinique: lèpre lépromateuse



Clinique: classification de Ridley et Jopling

Formes cliniques	Nombre de lésion	Caractéristiques des lésions	Hypo-anesthésie des lésions
Tuberculoïde polaire	1	Maculeuse ou infiltrée	Anesthésie
Boderline tuberculoïde	2 à 10	Maculeuse ou infiltrée Grande taille (5 à 20 cm) +/- annulaires Asymétriques	Hypo ou anesthésie
Borderline boderline	> ou = 10	Annulaires 5 à 15 cm Bordure floue	Peu ou pas d'anesthésie
Boderline lépromateuse	> 10	Lépromes ou annulaires Bilatérales et symétriques	Normoesthésie
Lépromateuse polaire	50 à 100	Macules ou lépromes Bilatérales et symétriques +/- Infiltration orteils/doigts/lobules Alopécie queue du sourcil	Normoesthésie

Clinique: forme borderline



Clinique: forme borderline



Clinique: forme borderline



Clinique: forme borderline



Clinique: forme borderline



Clinique: atteinte neurologique

- **Commune à toutes les formes** de la maladie:
 - **hypertrophie de nerfs** (quasi-pathognomonique de la lèpre)
 - **déficit sensitif non systématisé** (gravité car responsables des troubles trophiques)
 - **déficit moteur** (responsable des déformations des doigts et orteils)
- **Forme tuberculoïde**
 - atteinte d'un ou quelques nerfs
 - **asymétrique**
 - rapidement **sévère** et **déficitaire**
- **Forme lépromateuse:**
 - atteinte **multiple, bilatérale** et symétrique
 - longtemps **silencieuse** (hypertrophies isolées)
 - **déficitaires** lors des **états réactionnels**

Clinique: atteinte ORL

- Liée à la présence du **bacille** dans les muqueuses
- Atteinte **sévère** = **maladie évoluée**
- **Atteinte nasale:**
 - initialement: rhinite séreuse
 - secondairement: rhinite croûteuse et mucopurulente avec volumineux lépromes
 - stade évoluée: rhinite atrophique
 - stade tardif: +/- résorption cartilage et os propres du nez → déformation « **en selle** » ou « **en lorgnette** »
- **Atteinte buccale et laryngée:**
 - lépromes des lèvres, épiglotte, voile du palais
 - infiltration structures adjacentes +/- fibrose/sténose laryngée

Clinique: atteinte ostéoarticulaire



- Concernent uniquement les **extrémités**
- **Spécifiques** = liées à la **pénétration dans l'os du *M. leprae*** par voie hématogène
 - patients **lépromateux**
 - géodes ou pseudokystes des méta et épiphyses phalangiennes à l'imagerie
 - atteinte articulaire = ostéoarthrite destructrice (déformation en « **tampon de wagon** »)
- **Secondaires** = liées aux **troubles trophiques et vasculaires** de l'atteinte **neurologique**
 - formes **tuberculoïde** et **lépromateuse**
 - évolution non corrélée au traitement de la lèpre
 - **déformations importantes** (raccourcissement doigts et orteils et déviation axiale) et complications **infectieuses** (ostéoarthrites)
→ **handicap**

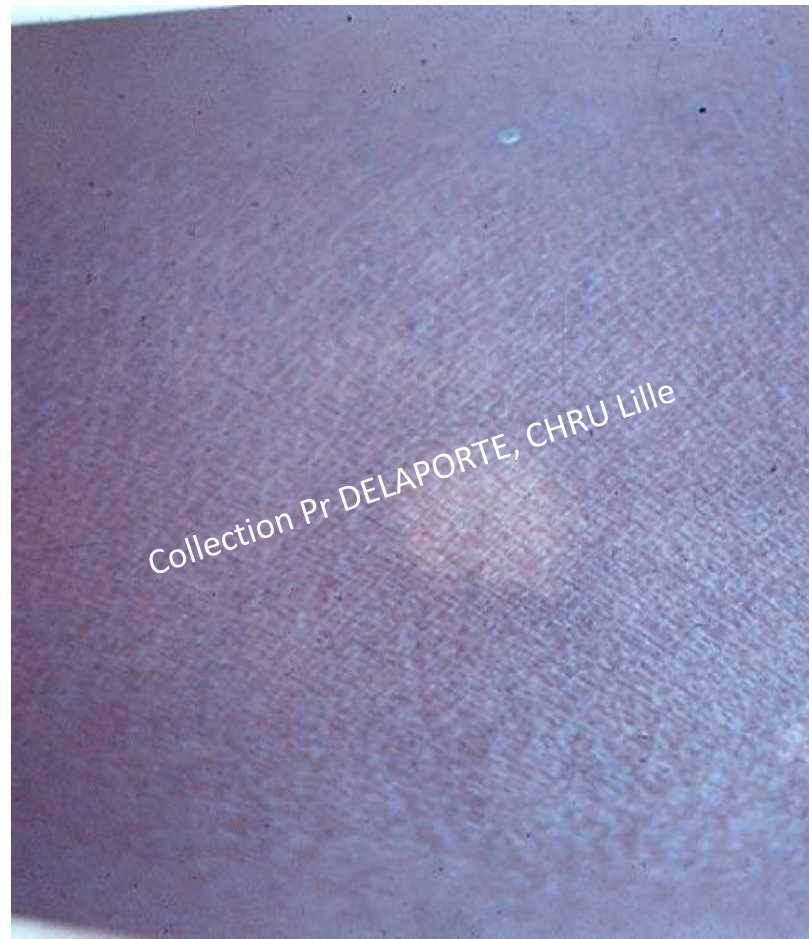
Clinique: autres atteintes

- **Oculaires** (hypertrophie des nerfs cornéens = pathognomonique)
- **Articulaires** (arthrite/arthralgies, atteinte sacro-iliaque): états réactionnels surtout
- **Musculaires**: amyotrophie secondaire à l'atteinte neurologique surtout
- **Rénale**: secondaires surtout (glomérulonéphrite dans l'érythème noueux, amylose)
- **Autres** (infiltration du bacille possible dans de nombreux organes):
 - foie
 - ganglions
 - moelle osseuse
 - rate
 - cellules endothéliales
 - organes génitaux chez l'homme (orchite, orchépididymite)

Clinique: les formes particulières

- Lèpre **indéterminée**: stade précoce, diagnostic difficile, chez l'enfant surtout
- Lèpre **Lucio-Latapi**: Amérique du Sud, forme lépromateuse polaire, infiltration diffuse myxoedématoïde
- Lèpre **histoïde**: forme lépromateuse de définition clinico-histologique
- Lèpre **nerveuse pure**: tuberculoïde ou lépromateuse
- Lèpre de **l'enfant**: formes indéterminée ou tuberculoïde
- Lèpre et **grossesse**: contamination in utero possible, aggravation des formes lépromateuses on traitées, érythème noueux lépreux
- Lèpre et **VIH**: toutes les formes et états réactionnels indépendants du degré d'immunodéficience, réaction de réversion à l'initiation du traitement antirétroviral fréquente

Clinique: lèpre indéterminée



Paraclinique: bactériologie

- Recherche du **bacille de Hansen** (BH) dans le **mucus nasal** (frottis) ou le **suc dermique** (lobule des oreilles, lésions cutanées)
- Comptage du BH par coloration de Ziehl-Neelsen ou Fite-Faraco:
 - **Index bactériologique (IB)** = nombre de BH vus par champ **sans tenir compte de leur morphologie**
 - **Index morphologique (IM)** = pourcentage de **formes homogènes** (bâtonnets entiers) vues sur **100 BH**
- IDR de Mitsuda à la lépromine: n'est plus utilisé
- PCR n'a pas sa place actuellement dans le diagnostic

Paraclinique: bactériologie

IB selon l'échelle semi-logarithmique de **Ridley**:

- (-) = absence de BH
- 1 + = 1 à 10 BH/100 champs
- 2 + = 1 à 10 BH/10 champs
- 3 + = 1 à 10 BH/champ
- 4 + = 10 à 100 BH/champ
- 5 + = 100 à 1000 BH/champ
- 6 + = plus de 1000 BH/champ

Forme tuberculoïde:

- IB négatif ou < à 2 +
- IM toujours négatif

Forme lépromateuse:

- IB positif, > à 2 +
- IM positif (1 à 30% ou plus)

Paraclinique: histologie

- **Lèpre tuberculoïde:**
 - infiltrat **tuberculoïde nodulaire**
 - disposition péri-annexielle et péri-nerveuse +/- **destruction**
 - composition: cellules histiocytaires à **différenciation épithélioïde** +/- cellules géantes de type Langhans, nombreux lymphocytes en couronne
 - coloration de Ziehl: **pas de BH** (ou exceptionnellement)
- **Lèpre lépromateuse:**
 - infiltrat dense respectant le derme papillaire dont il est séparé par une bande claire (bande de Unna)
 - disposition péri-capillaire, péri-annexielle et péri-nerveuse, **sans destruction**
 - **filets nerveux épaissis** en « **pelure d'oignon** »
 - composition: histiocytes **spumeux** (« **cellules de Virchow** »), rares lymphocytes
 - **BH nombreux** souvent regroupés en amas ou « **globi** » dans les **histiocytes** et les **nerfs**

Etats réactionnels: généralités

- Complications **immunologiques** pouvant survenir **sans, sous ou après traitement**
- Deux types d'états réactionnels : les réactions de **type 1 et 2**
- Réactions de **type 1**:
 - **réaction réverse (RR)**
 - **réaction de dégradation**
- Réactions de **type 2** :
 - **érythème noueux lépreux (ENL)**
 - **phénomène de Lucio**

Etats réactionnels: réaction de réversion

- Réaction d'**hypersensibilité retardée**: **renforcement de l'immunité** à médiation cellulaire vis-à-vis du BH → déplacement de la maladie vers le pôle **tuberculoïde**
 - uniquement patients **borderline**
 - urgence **médicale +/- chirurgicale**
 - fréquente: 15 % à 45 % des cas
 - survient spontanément (10 %) ou sous (6 à 24 mois) ou après traitement (1 mois à 10 ans)
 - généralement unique
- Forme typique:
 - apparition brutale **turgescence lésions préexistantes +/- ulcération, survenue ou aggravation hypoesthésie** des lésions
 - pas de signes généraux
 - **névrite aigue/subaiguë, hypertrophique, douloureuse et déficitaire** (paralysie et/ou une anesthésie en quelques heures ou jours)
 - autres : manifestations articulaires (ténosynovite, polyarthrite), iridocyclites ou uvéites
- Histologie:
 - **œdème dermique**
 - augmentation du nombre des **lymphocytes**
 - différenciation **épithélioïde** des histiocytes
 - négativation ou **chute brutale de l'IB**

Etats réactionnels: réaction de dégradation

- Déplacement vers le **pôle lépromateux** en lien avec l'**absence de traitement**
- Manifestations:
 - augmentation **nombre et taille** des lésions
 - aspect de plus en plus **lépromateux**

Etats réactionnels: érythème noueux lépreux

- **Aucune modification de l'immunité** à médiation cellulaire vis-à-vis du BH
 - uniquement patients **lépromateux** (BL ou LL)
 - apparaît **avant** (15-25 %) et **pendant** le traitement (1ères années)
 - volontiers **récidivant** (facteurs déclenchants: infections, grossesse ou stress)
- Forme typique:
 - **fièvre et AEG** (élévation TNF- α sérique)
 - **nodules dermohypodermiques** chauds, douloureux, sans localisation préférentielle, indépendants des lésions spécifiques
 - **névrite aiguë/subaiguë** hypertrophique, douloureuse, **peu déficitaire** initialement
 - autres manifestations: polyADP, arthralgies/arthrites, épisclérite/iridocyclite, orchépididymite, glomérulonéphrite aiguë
 - a long terme: cécité, névrite déficitaire, insuffisance rénale par amylose
- Biologie: hyperleucocytose à **PNN**, **syndrome inflammatoire**, **immuns complexes circulants**
- Histologie:
 - **vascularite leucocytoclasique** dans le derme et l'hypoderme
 - un **infiltrat lépromateux** plus ou moins dense
 - exceptionnellement: nécrose fibrinoïde
 - **examen bactériologique +/- positif** selon ancienneté

Etats réactionnels: phénomène de Lucio

- Etat réactionnel de type 2 proche de l'ENL apparaissant uniquement au cours de la lèpre **lépromateuse diffuse de Lucio-Latapi**
- Manifestations:
 - +/- fièvre/AEG
 - lésions **maculeuses douloureuses**, cuisantes, purpuriques, bullo-hémorragiques ou nécrotiques
 - localisation préférentielle: membres
 - taille variable (0,5 à 5 cm)
 - forme triangulaire ou étoilée
 - évolution par **poussée**
- Histologie:
 - **vascularite granulomateuse** et **nécrosante** des artérioles
 - présence de **nombreux BH dans cellules endothéliales**

Critères	Tuberculoïde polaire	Borderline tuberculoïde	Borderline borderline	Borderline lépromateuse	Lépromateuse polaire
Atteinte cutanée	1 à 2, limite nette, anesthésiques	2 à 10, hypo- ou anesthésiques, asymétriques	10 ou +, mal limitées, +/- hypoesthésiques, asymétriques	>10 lépromes, normoesthésiques, symétriques	50 à 100 lépromes, normoesthésiques, symétriques
Atteinte nerveuse	0 à 1	1 à 2	X nerfs, bilatéral et symétrique	X nerfs, bilatéral et symétrique	X nerfs, bilatéral et symétrique
IB	0	1-2+	3-4+	4-5+	5-6+
Histologie	Infiltrat lympho-épithélioïde, Ziehl -	Infiltrat lympho-épithélioïde, Ziehl + ou -	Infiltrat épithélioïde, Ziehl ++	Infiltrat virchowien, Ziehl +++	Infiltrat virchowien, Ziehl +++
Réaction Mitsuda (IDR)	+++	++/-	-	-	-
Réactions de type 1	-	+	++	++	-
Réactions de type 2	-	-	-	+	++

Classification de Ridley et Jopling, caractéristiques cliniques, bactériologiques et histologiques des différentes formes de lèpre et états réactionnels

Traitement: anti-bacillaires de la polychimiothérapie (PCT)

- Regroupent classiquement :
 - la **rifampicine**
 - la **dapsone** (Disulone)
 - le **clofazimine** (Lamprène)
- Autres médicaments anti-bacillaires (non recommandés par l'OMS mais utilisés en cas de contre-indication aux autres traitements) par ordre de préférence:
 - l'**ofloxacine** **moxifloxacine**
 - la **minocycline**
 - la **clarithromycine**
 - dérivé de la rifampicine: **rifapentine**

Traitement: modalités de la PCT

- Répartition des patients en **deux groupes** selon la **clinique** ou la **charge bacillaire**:
 - le **groupe pauci-bacillaire** (PB)
 - et le **groupe multi-bacillaire** (MB).
- Classification **bactériologique (1982)**:
 - patients **PB = index bactériologique (IB) négatif**
 - patients **MB = IB positif** quelle que soit sa valeur
- Classification **clinique (1994)**:
 - patients **PB = < 5 lésions** (maculeuses ou infiltrées ou nodules), **hypo- ou anesthésiques**, disposition **asymétrique** avec un **seul nerf** atteint
 - patients **MB = 5 lésions ou plus**, **hypoesthésiques**, disposition **symétrique** avec atteinte de **plusieurs nerfs**
- **OMS**
 - patients **PB: formes indéterminée, TT et BT**
 - patients **MB: BB, BL, LL**

Groupe d'âge	Médicament	Posologie et fréquence	Durée	
			MB	PB
Adulte	Rifampicine	600 mg une fois par mois	12 mois	6 mois
	Clofazimine	300 mg une fois par mois et 50 mg par jour		
	Dapsone	100 mg par jour		
Enfants (10–14 ans)	Rifampicine	450 mg une fois par mois	12 mois	6 mois
	Clofazimine	150 mg une fois par mois, 50 tous les deux jours		
	Dapsone	50 mg par jour		
Enfants < 10 ans ou < 40 kg	Rifampicine	10 mg / kg une fois par mois	12 mois	6 mois
	Clofazimine	6 mg / kg une fois par mois et 1 mg / kg deux fois par semaine		
	Dapsone	2 mg / kg par jour		

Schéma thérapeutique recommandé selon l'OMS

Traitement: réaction réverse (RR)

- Urgence médicale +/- chirurgicale
- Corticothérapie (CTC) 0,5 à 1mg/kg/jour de prednisone minimum 6 mois
 - si pas d'efficacité à 10-15 jours: neurolyse
 - **décroissance** CTC à débuter dans les 3 semaines suivant la **régression des signes neurologiques**
 - régression rapide des lésions cutanées sous CTC (s'affaissent et deviennent squameuses)
- Si contre-indication CTC: AINS ou acide acétyl-salicylique
- Formes **sévères**:
 - **ciclosporine** efficace mais récidive
 - association **prednisone/azathioprine**
- **RR tardive**:
 - **CTC** générale selon le même schéma
 - **ne pas reprendre traitement anti-bacillaire**

Traitement: réaction de dégradation

- Traitement **anti-bacillaire** selon schéma classique
- **Risque de réaction réverse** rapide après introduction traitement

Traitement: érythème noueux lépreux (ENL)

- Forme typique:
 - **thalidomide 400mg/j en 2 prises minimum 3 mois**: le plus rapidement efficace (2 à 4 jours) mais effets secondaires (neurologique, tératogénicité, thromboses etc.) et pas toujours disponible
 - **pentoxifylline 1 200 à 1 600 mg/j**: action moins rapide (21 jours) mais mieux tolérée
 - **corticothérapie générale 0,5 à 1mg/kg/j**: efficace en 3 semaines, mais à éviter (corticodépendance des ENL)
- ENL a minima: pentoxifylline, AINS, antipaludéens de synthèse, colchicine
- ENL **sévère et résistants**:
 - augmentation posologie **clofazimine à 200-300mg/jour sur maximum 3 mois**
 - plasmaphérèse/échanges plasmatiques
- ENL **chronique**:
 - **thalidomide à faible dose** (50mg tous les 2 jours ou 1 à 2 fois par semaine)
 - AINS
- ENL corticodépendant: +/- efficaces
 - méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate-mofétil
 - infliximab

Traitement: phénomène de Lucio

- Difficile
- Thalidomide (400 mg/j) + corticothérapie générale (1 mg/kg) nécessaire le plus souvent
- Evolution souvent **fatale** dans un tableau de cachexie et de surinfection

Traitement: chirurgie

- **Névrites (décompression par neurolyse)**, indications:
 - névrites aiguës déficitaires **ne répondant pas au traitement médical** (corticothérapie générale)
 - les **abcès** caséux intra-nerveux
 - +/- névrites subaiguës ou **chroniques douloureuses** non déficitaires
 - **maux perforants plantaires**
- **Traitement chirurgical palliatif**: complications ostéoarticulaires et neurotrophique
- Traitement des **paralysies** et **déformations** une fois la **maladie contrôlée**

Prophylaxie

- **Isolement du patient non justifié:**
 - période d'incubation de la maladie très longue (exposition entourée bien avant diagnostic)
 - une fois le diagnostic posé : prise de rifampicine rend rapidement le patient lépromateux non infectant (patients tuberculoïdes non contagieux)
- Chimio prophylaxie:
 - aucune actuellement proposée
 - dapson: pas de preuve de l'efficacité
 - rifampicine: risque de résistance si utilisation prolongée en monothérapie
- Dépistage et poly-chimiothérapie précoce de toutes les formes mais surtout des formes multibacillaires
- Pas de vaccin disponible
 - BCG: effet protecteur dans 30 à 60 % des cas

BIBLIOGRAPHIE (1)

- Flageul B, *EMC*, 2010, 98-370-A-10
- Franco Paredes C, *Clin Microbiol Rev.*, 2018, Nov 14;32(1). pii: e00069-18
- Forbes BA, *Clin Microbiol Rev.*, 2018, Jan 31;31(2). pii: e00038-17
- Scollard DM, *Dermatol Clin.*, 2015, Jul;33(3):541-62
- Penna ML, *PLoS Negl Trop Dis.*, 2016, May 18;10(5):e0004703
- Geluk A., *Semin Immunol.*, 2018, Oct;39:111-118
- Van Veen NH, *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016, May 23;(5):CD005491
- Ferreira SMB, *JB I Database System Rev Implement Rep.*, 2017 Oct;15(10):2555-2584
- Espinosa OA, *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 2018, Nov 25;2018:9828023
- Errichetti E, *Dermatol Clin.*, 2018, Oct;36(4):369-375

BIBLIOGRAPHIE (2)

- Sadhu S, *Front Immunol.*, 2018, Apr 9;9:604
- Mazini PS, *Front Immunol.*, 2016, Jan 12;6:658
- Cambri G, *Front Immunol.*, 2018, Jul 20;9:1674
- Aarao TLS, *Front Immunol.*, 2018, May 7;9:939
- Gupta SK, *Int J Dermatol.*, 2015, Nov;54(11):1283-8
- Dallmann-Sauer M, *Mamm Genome.*, 2018, Aug;29(7-8):523-538
- Pinheiro RO, *Front Immunol.*, 2018, Mar 28;9:518
- Saleem MD, *J Am Acad Dermatol.*, 2019, May;80(5):1233-1250.e10
- Fischer M, *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2017, Aug;15(8):801-827
- De Sousa JR, *Front Immunol.*, 2017, Nov 28;8:1635

BIBLIOGRAPHIE (3)

- Cruz RCDC, *An Bras Dermatol.*, 2017, Nov-Dec;92(6):761-773
- Oliveira MB, *An Bras Dermatol.*, 2016, Apr;91(2):196-203
- Ozturk Z, *Dermatol Ther.*, 2017, Jan;30(1)
- Barreto JG, *Curr Infect Dis Rep.*, 2017, Jun;19(6):23
- Rocha RH, *An Bras Dermatol.*, 2016, Sep-Oct;91(5 suppl 1):60-63
- Sengupta U, *Indian Dermatol Online J.*, 2019, Mar-Apr;10(2):106-114
- Horta-Baas G, *Lupus*, 2015, Sep;24(10):1095-102
- Gomes Lima Santos N, *Epidemiol Infect.*, 2018, Oct;146(14):1746-1749
- Gaschignard J, *Plos Negl Trop Dis.*, 2016, May 24;10(5):e0004345
- Tatipally S, *Trop Med Infect Dis.*, 2018, Oct 1;3(4). pii: E107

BIBLIOGRAPHIE (4)

- Polycarpou A, *Front Immunol.*, 2017, Mar 13;8:233
- Fonseca AB, *Infect Dis Poverty*, 2017, Feb 6;6(1):5
- Rodrigues GA, *Oral Dis.*, 2017, Sep;23(6):749-756
- Sotiriou MC, *Am J Trop Med Hyg.*, 2016, Sep 7;95(3):522-7
- Oliveira ALG, *Microbes Infect.*, 2017, Jun;19(6):311-322

Mycobactéries atypiques: généralités

Introduction

- **Mycobactérie atypique = environnementales = non tuberculeuses**
 - mycobactéries n'appartenant pas au complexe tuberculeux
- Plus de **170 espèces identifiées**
- Responsables de diverses maladies dont **infections cutanées et des tissus mous** → tableaux **polymorphes** et **non spécifiques**
- Partagent avec les autres mycobactéries l'aspect de **bacille acido-alcoolo-résistant (B.A.A.R)**
- Éléments du diagnostic:
 - **anamnestiques**
 - **cliniques**
 - **microbiologiques**
 - **élimination diagnostic différentiel**

Classification de Runyon

Réaction à la lumière et durée de croissance	Mycobactéries environnementales pathogènes	Mycobactéries environnementales peu ou non pathogènes
ME photochromogènes (pigmentation jaune-orange en présence de lumière) et de croissance lente (> 7 jours)	<i>M. marinum</i> <i>M. kansasii</i>	<i>M. asiaticum</i> <i>M. simiae</i>
ME scotochromogènes (pigmentation même en l'absence de lumière) à croissance lente (> 7 jours)	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i>	<i>M. goodii</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. xenopi</i>
ME non chromogènes à croissance lente (> 7 jours)	<i>M. ulcerans</i> <i>M. avium-intracellulare</i>	<i>M. malmoense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. terrae</i> <i>M. gastri</i>
ME non chromogènes à croissance rapide (< 7 jours)	<i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. abscessus</i>	<i>M. smegmatis</i>

ME : mycobactéries environnementales ; M. : *Mycobacterium*.

Distinction actuelle

- En pratique, on distingue **deux grands groupes**:
 - mycobactéries à **croissance rapide** : colonies en culture **en 7 jours**
 - mycobactéries à **croissance lente** : colonies en culture **en plus de 7 jours**
- **Mycobactéries à croissance rapide divisées en 5 groupes** (fonction de la pigmentation et de la similitude génétique) :
 - *Mycobacterium fortuitum*
 - *Mycobacterium abscessus/chelonae*
 - *Mycobacterium mucogenicum*
 - *Mycobacterium smegmatis*
 - les mycobactéries à croissance et pigmentation rapide
- **Mycobactéries à croissance lente** :
 - *Mycobacterium marinum*
 - *Mycobacterium ulcerans*
 - *Mycobacterium kansasii*
 - *Mycobacterium haemophilum*
 - *Mycobacterium scrofulaceum*

Epidémiologie

- Réservoir **environnemental** (eau du robinet ++, eaux, sols, plantes), résistance naturelle aux désinfections classiques, supportent grande variation de pH, température, salinité etc..
- **Pas de transmission interhumaine** rapportée
- Infection cutanée après **traumatisme directe ou chirurgie (infections nosocomiales)**
- Atteinte **disséminée** possible chez la patients **immunodéprimés**: VIH, corticothérapie au long cours etc..

Méthodes diagnostiques

- **Qualité du prélèvement** indispensable: transport immédiat en laboratoire dédié à température ambiante (dans un tube stérile)
- **Examen direct:** permet diagnostic **précoce**
 - recherche de **B.A.A.R** par la **coloration de Ziehl**
- **Culture: méthode de référence** la plus sensible
 - plusieurs tubesensemencés et incubés à différentes température
 - progrès: culture en milieu liquide
- **Méthodes d'identification: PCR, autres**
- **Histologie:**
 - +/- présence de **B.A.A.R**
 - +/- **granulome tuberculoïde**

Histologie

- **Peu spécifique en phase précoce :**
 - réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et macrophages volontiers spumeux
 - selon degré d'immunité cellulaire : formation de granulome
- **Granulome tuberculoïde** avec:
 - cellules **épithélioïdes**
 - **cellules géantes** de type Langhans
 - lymphocytes périphériques
 - parfois nécrose éosinophilique centrale sans nécrose caséuse
 - plus évocateur de la maladie chez l'immunocompétent et notamment de l'infection à *M. marinum*
 - en fait rarement observé
- +/- mise en évidence de **B.A.A.R**

Antibiogramme

- Absence de consensus
- Selon espèce identifiée : choix des antibiotiques testés différent
- **Parfois indispensable au choix du traitement**
- Biologie moléculaire: détection en moins de 24h mutations du gène rpoB conférant une résistance à la rifampicine

Thérapeutique

- **Absence de consensus**
- Schématiquement :
 - mycobactéries à **croissance lente**: **tri ou quadri-antibiothérapie** comportant habituellement un ou deux **antituberculeux** majeurs sur une **durée prolongée**
 - mycobactéries à **croissance rapide**: naturellement **insensibles aux médicaments antituberculeux** de première ligne
- Mycobactérie à **croissance rapide** habituellement sensibles à une **mono ou bi-antibiothérapie** comportant:
 - un **macrolide** de nouvelle génération
 - et une **fluoroquinolone ou un aminoside** sur une durée plus courte

BIBLIOGRAPHIE (1)

- Franco Paredes C, *Clin Microbiol Rev.*, 2018, Nov 14;32(1). pii: e00069-18
- Morand J-J, *EMC*, 2016, 98-365-A-10
- Bhambri S, *Dermatol Clin.*, 2009, Jan;27(1):63-73
- Kothavade RJ, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2013, Feb;32(2):161-88
- Gonzalez-Santiago TM, *Dermatol Clin.*, 2015, Jul;33(3):563-77
- Wu UI, *Lancet Infect Dis.*, 2015, Aug;15(8):968-80
- Sander MA, *J Cutan Med Surg.*, 2018, Sep/Oct;22(5):479-483
- Fowler J, *Arch Pathol Lab Med.*, 2014, Aug;138(8):1106-9
- Marcy L, *J Am Acad Dermatol.*, 1991, 24:208-15
- Jogi R, *Dermatologic Therapy*, 2004, Vol. 17, 491–498
- Fabroni C, *Dermatologic Therapy*, 2008, Vol. 21, 162-166

Mycobactéries à croissance lente

M. marinum: introduction

- « **Granulome des piscines, des aquariums ou des viviers** »
- Réservoir **aquatique** (eau douce ou salée)
 - hébergé par crustacés, poissons, dauphins et tortues
- Contamination par contact avec une **plaie ou par piqure**
 - sujets exposés: pêcheurs, poissonniers mais aussi aquariophiles (nettoyage de l'aquarium)
 - infections par contact avec reptiles en vivarium rapportées
- Infection de **l'immunocompétent**
- Infections sous traitement anti-TNF rapportées

M. marinum: clinique



- Initialement
 - apparition **papule ou nodule érythémateux indolore** au point d'inoculation
 - souvent aux **extrémités**
- Evolutions possibles:
 - verruqueuse
 - végétante
 - ou ulcérée laissant soudre un liquide séro-sanguin
- **Extension loco-régionale possible** (20% cas): nodules similaires de disposition **sporotrichoïde**
- **Extension plus profonde** (30% cas): tissus sous-cutanés, tendons, os et articulations, surtout sous **corticothérapie**
- **Dissémination systémique rare** (croissance de *M. marinum* à 37°C limitée): patients **immunodéprimés ++**

M. marinum: clinique



Collection Pr DELAPORTE, CHRU Lille

M. marinum: paraclinique

- **Histologie évocatrice:**
 - **granulome tuberculoïde sans nécrose caséreuse**. Parfois: granulome sarcoïdosique ou palissadique
 - présence de **B.A.A.R** rarement objectivée
 - phase initiale: infiltrat inflammatoire peu spécifique
 - +/- modification épiderme: acantholyse, hyperplasie, exocytose
- **Culture: isolation possible**
 - à **32°C après 10 à 28 jours** d'incubation mais culture à prolonger 6 semaines
 - colonies = muqueuses, photochromogènes, de couleur jaune
 - pas d'activité catalasique et uréasique
- **PCR:** non utilisée en routine pour le diagnostic

M. marinum: thérapeutique

- Infections **cutanées superficielles**, utilisation en **monothérapie** :
 - clarithromycine
 - doxycycline
 - minocycline
 - bactrim
- Autres cas (infection **plus étendue, plus profonde**): **poly-antibiothérapie** recommandée
 - cas sévères: association **rifampicine avec éthambutol** (semble être la plus efficace)
- Antibiothérapie **prolongée (au moins 6 mois)** avec poursuite du traitement 2 mois après disparition des lésions
- **Guérison spontanée possible**: formes mineures de l'immunocompétent
- **Antibiogramme non nécessaire sauf après échec thérapeutique**
- Traitement chirurgical non recommandé en dehors des formes profondes (atteinte des tissus sous-cutanés, des os ou des articulations)

M. ulcerans: introduction

- 3ème infection mycobactérienne humaine **la plus fréquente après tuberculose et lèpre**
- Agent causal de **l'ulcère de Buruli** (Afrique de l'Ouest et Australie)
- Contamination à partir du **milieu extérieur** (terre, plantes, proximité points d'eau) par effraction cutanée (microtraumatismes)
- Facteur de **virulence = toxine mycolactone** (propriétés cytotoxiques, coagulantes et immunosuppressives) → **nécrose des tissus**
- **Physiopathogénie très complexe**: dépend de l'**immunité** de l'hôte et de la **pathogénicité** de l'agent infectieux

M. ulcerans: clinique

- Incubation longue: **plusieurs mois** (variable mode de contamination et l'immunité de l'hôte)
- 3 phases:
 - **phase pré-ulcéreuse** (tuméfaction, nodule, plaque ou placard)
 - **phase ulcéreuse** (caractéristique: aspect décollé des bords)
 - **phase cicatricielle**
- Localisation: **extrémités**
- Atteinte osseuse et ostéoarticulaire possible

M. ulcerans: paraclinique

- **Diagnostic = clinique**
- Examen direct: présence de **B.A.A.R** dans **1/3 à 2/3** cas
- **Culture: longue et difficile**, sur milieu de Lowenstein-Jensen (au moins 6 semaines d'incubation à 30-35°C)
- Histologie:
 - **inflammation importante**, surtout au niveau des berges
 - **hémorragie et nécrose** hypoderme par panniculite septale et lobulaire
 - **vascularite leucocytoclasique** +/- occlusion vasculaire
 - +/- visualisation de bacilles
 - granulome: manque à la phase initiale mais peut s'observer à un stade plus tardif

M. ulcerans: thérapeutique

- Enjeux multiples :
 - stériliser le foyer infectieux
 - assurer la réparation tissulaire
 - limiter les complications fonctionnelles
- Guérison spontanée possible (environ 1/3 cas)
- Traitement médical recommandé par l'OMS = **bi-antibiothérapie de 8 semaines par rifampicine et streptomycine**
- **Traitement chirurgical** = réservé aux formes **d'extension persistante après 4 semaines d'antibiothérapie** ou nécessité **débridement tissus infectés/nécrotiques**
- +/- **greffe** cutanée
- Kinésithérapie, **prévention infirmités**

BIBLIOGRAPHIE (1)

- **Franco Paredes C**, *Clin Microbiol Rev.*, 2018, Nov 14;32(1). pii: e00069-18
- **Morand J-J**, *EMC*, 2016, 98-365-A-10
- **Bhambri S**, *Dermatol Clin.*, 2009, Jan;27(1):63-73
- **Gonzalez-Santiago TM**, *Dermatol Clin.*, 2015, Jul;33(3):563-77
- **Wu UI**, *Lancet Infect Dis.*, 2015, Aug;15(8):968-80
- **Sander MA**, *J Cutan Med Surg.*, 2018, Sep/Oct;22(5):479-483
- **Marcy L**, *J Am Acad Dermatol.*, 1991, 24:208-15
- **Jogi R**, *Dermatologic Therapy*, 2004, Vol. 17, 491–498
- **Johnson MG**, *Infection*, 2015, Dec;43(6):655-62
- **Zingue D**, *Clin Microbiol Rev.*, 2017, Dec 13;31(1). pii: e00045-17
- **Fabroni C**, *Dermatologic Therapy*, 2008, Vol. 21, 162-166

Mycobactéries à croissance rapide

Introduction

- **3 agents principaux** : *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*
- Incidence en augmentation
- Agents contaminants usuels de **l'eau et des cosmétiques** → nombreuses situations cliniques incluant :
 - **traumatismes**
 - **chirurgie**
 - **procédures cosmétiques**
- **Tableaux cliniques multiples** (abcès, nodules, fistules..) +/- atteinte disséminée chez immunodéprimés
- **Culture et antibiogramme indispensables pour guider traitement** (→ résistance aux antituberculeux), à répéter à chaque échec thérapeutique
- **Traitement = non codifié** → au moins **bithérapie antibiotique prolongée (4 à 6 mois)**
- Avis spécialisé infectiologique ++

M. fortuitum: introduction

- **La plus courante** des infections causées par mycobactéries à croissance rapide
- Réservoir = **environnemental** (eau, sol, poussière)
- Infections **nosocomiales** mais *M. fortuitum* moins souvent impliqué dans procédures cosmétiques
- Infection humaine = sporadique par inoculation directe à l'occasion d'un traumatisme ou d'une procédure invasive
- Affecte généralement **sujets jeunes immunocompétents** → infection **localisée** (bon pronostic)
- Infection **opportuniste avec atteinte disséminée** chez **patients immunodéprimés** ou sous **corticothérapie**

M. fortuitum: clinique



- **Nodule sous-cutané** généralement **unique** localisé au **site opératoire** ou du traumatisme
- Atteinte **disséminée** possible chez patients **immunodéprimés** (VIH, traitement immunosuppresseur ou autre) → tableau **d'adénopathies multiples** en l'absence de lésion cutanée possible

M. fortuitum: paraclinique

- **Biopsies cutanées** à réaliser pour **culture et examen histologique**
- **Culture:**
 - croissance des souches **rapide** (environ 3 jours) sur milieu enrichi de Lowenstein-Jensen.
 - peut croître à **43°C**
 - colorations spéciales négatives le plus souvent, mais diagnostic non exclu
- **Amplification génique du gène codant l'ARN 16S** permet d'affirmer sa présence dans les échantillons positifs
- **Pas de critère histologique spécifique** pour établir le diagnostic
 - infiltrat inflammatoire **granulomateux**
 - **abcès** dermiques et sous-cutanés
 - cellules géantes rarement présentes

M. fortuitum: thérapeutique

- **Non codifiée**
- **Mono-antibiothérapie non recommandée**
- Sensibilité in vitro: clarithromycine, azithromycine, lévofloxacine, ciprofloxacine, moxifloxacine, minocycline, doxycycline, linézolide, bactrim
- Traitement IV utilisables: amikacine, imipénème, céfoxitine
- **Traitement chirurgical = non négligeable** dans formes localisées
 - seule
 - ou en association avec l'antibiothérapie
- En pratique :
 - **association amikacine/céfotaxime pendant 1 mois** préconisée dans formes **disséminées**
 - **clarithromycine** efficace dans **formes localisées** en **association chirurgie**

M. asbcessus: introduction

- Fait partie du **complexe *M.chelonae/asbcessus***
- Réservoir = **environnemental** (eau, sol, poussière)
- Endémique dans sud-est des Etats-Unis (de la Floride au Texas)
- **Espèce la plus pathogène des 3** (parmi *M.fortuitum*, *M.chelonae* et *M.asbcessus*) →
possiblement responsable d'une atteinte **pulmonaire**
- Contamination = **contact direct zone d'effraction cutanée avec eau ou sol souillés**
(traumatisme pénétrant) → infections postopératoires, post-injections, après séances de
mésothérapie ou acupuncture (utilisation de matériel contaminé ou non stérilisé)
- Patients **immunocompétents**

M. asbcessus: clinique

- **Abcès sous-cutané au site d'inoculation**
- Autres présentations possibles :
 - fistulisations
 - ulcérations
 - nodules
- Evolution souvent marquée par **atteinte ganglionnaire sporotrichoïde**
- Atteinte **disséminée** possible chez patients **immunodéprimés** (rare) :
 - nodules sous-cutanés rouge-violacés multiples
 - atteinte ganglionnaire

→ **infection difficile à traiter et pronostic mauvais**

M. asbcessus: paraclinique

- **Biopsies cutanées** à réaliser à **visée bactériologique** (culture et antibiogramme) et **histologique**
- Histologie = **3 patterns identifiés**:
 - **inflammation granulomateuse** du derme profond et du tissu sous-cutané
 - **abcès** associés à une **réaction granulomateuse**
 - **inflammation granulomateuse** du derme profond et du tissu sous-cutané **sans infiltrat neutrophilique**
- B.A.A.R rarement mis en évidence

M. abscessus: thérapeutique

- **Absence de consensus**, traitement **souvent difficile**
- Choix antibiothérapie basé sur **sensibilité in vitro de la souche aux différentes molécules** (antibiogramme)
- Sensibilité habituelle: clarithromycine, azithromycine, linézolide, clofazimine
- **Résistance aux macrolides possible**
- Traitement IV possibles: amikacine, céfoxitine, tigécycline, imipénème
- **Traitement chirurgical essentiel** : drainage d'abcès, excision de corps étrangers
- **Bithérapie préconisée** (incluant la clarithromycine) à poursuivre **4 à 6 mois**

M. chelonae: introduction

- Réservoir = **environnemental, animal et humain**
- Infections **sévères et disséminées** plus fréquentes que pour les autres → contexte d'**immunodépression** (corticothérapie ou traitement immunosuppresseur, leucémie ou après transplantation d'organe)
- Infections sous anti-TNF alpha décrites
- Infections = **sporadiques** mais **épidémies** rapportées après utilisation d'**eau contaminée** et suite à des **pratiques cosmétiques** (injections de toxines botuliques, liposuccions, soins de pédicure etc..)
- Colonisation lésions cutanées préexistantes possible

M. chelonae: clinique

- **Présentation clinique variée :**
 - infection cutanée disséminée (présentation classique) → multiples nodules indolores +/- ulcérés
 - cellulite localisée
 - infection de cathéters
 - ostéomyélite
 - abcès
 - infection du site opératoire, +/- fistulisée
 - infection matériel prothétique
- Lésions = **indolores et d'extension lente**

M. chelonae: paraclinique

- **Biopsies cutanées** à réaliser à visée **bactériologique** et **histologique**
- Histologie montre:
 - **abcès neutrophiliques**
 - associés à un **infiltrat granulomateux**
- B.A.A.R pas toujours mis en évidence

M. chelonae: traitement

- **Absence de consensus → antibiogramme essentiel au choix** du traitement
- Sensibilité habituelle: clarithromycine, moxifloxacin, linézolide, doxycycline, clofazimine, ciprofloxacine, lévofloxacine
- Molécules IV possibles: tobramycine, amikacine, imipénème, tigécycline
- **Résistances acquises à la clarithromycine utilisée en monothérapie rapportées**
- De manière générale: **monothérapie non recommandée**
- Traitement **chirurgical adjuvant** peut être indiqué

BIBLIOGRAPHIE (1)

- Franco Paredes C, *Clin Microbiol Rev.*, 2018, Nov 14;32(1). pii: e00069-18
- Morand J-J, *EMC*, 2016, 98-365-A-10
- Bhambri S, *Dermatol Clin.*, 2009, Jan;27(1):63-73
- Kothavade RJ, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2013, Feb;32(2):161-88
- Gonzalez-Santiago TM, *Dermatol Clin.*, 2015, Jul;33(3):563-77
- Wu UI, *Lancet Infect Dis.*, 2015, Aug;15(8):968-80
- Sander MA, *J Cutan Med Surg.*, 2018, Sep/Oct;22(5):479-483
- Fowler J, *Arch Pathol Lab Med.*, 2014, Aug;138(8):1106-9
- Marcy L, *J Am Acad Dermatol.*, 1991, 24:208-15
- Jogi R, *Dermatologic Therapy*, 2004, Vol. 17, 491–498
- Fabroni C, *Dermatologic Therapy*, 2008, Vol. 21, 162-166