

MANIFESTATIONS CUTANÉES DES HÉPATITES CHRONIQUES

Grangeon Anastasia

Interne en dermatologie

Service du Pr Delaporte (Hôpital Nord)

PLAN

1) Hépatite B chronique

- Périartérite noueuse

2) Hépatite C chronique

- a. Manifestations liées avec certitude avec le VHC :
 - Cryoglobulinémie
 - Lymphome B
- b. Manifestations significativement liées au VHC :
 - Porphyrie cutanée tardive
 - Lichen plan
 - Erythème nécrolytique acral
 - Syndrome sec
 - Syndrome de Sjögren

1) HÉPATITE B

HÉPATITE B



Dans le monde :

- 291 millions de personnes infectées
- Prévalence = 3,9%



En France :

- 280 000 personnes infectées
- Prévalence = 0,65%

Les principales manifestations cutanées associées à l'hépatite B sont causées par la **périartérite noueuse**.

PÉRI ARTÉRITE NOUEUSE

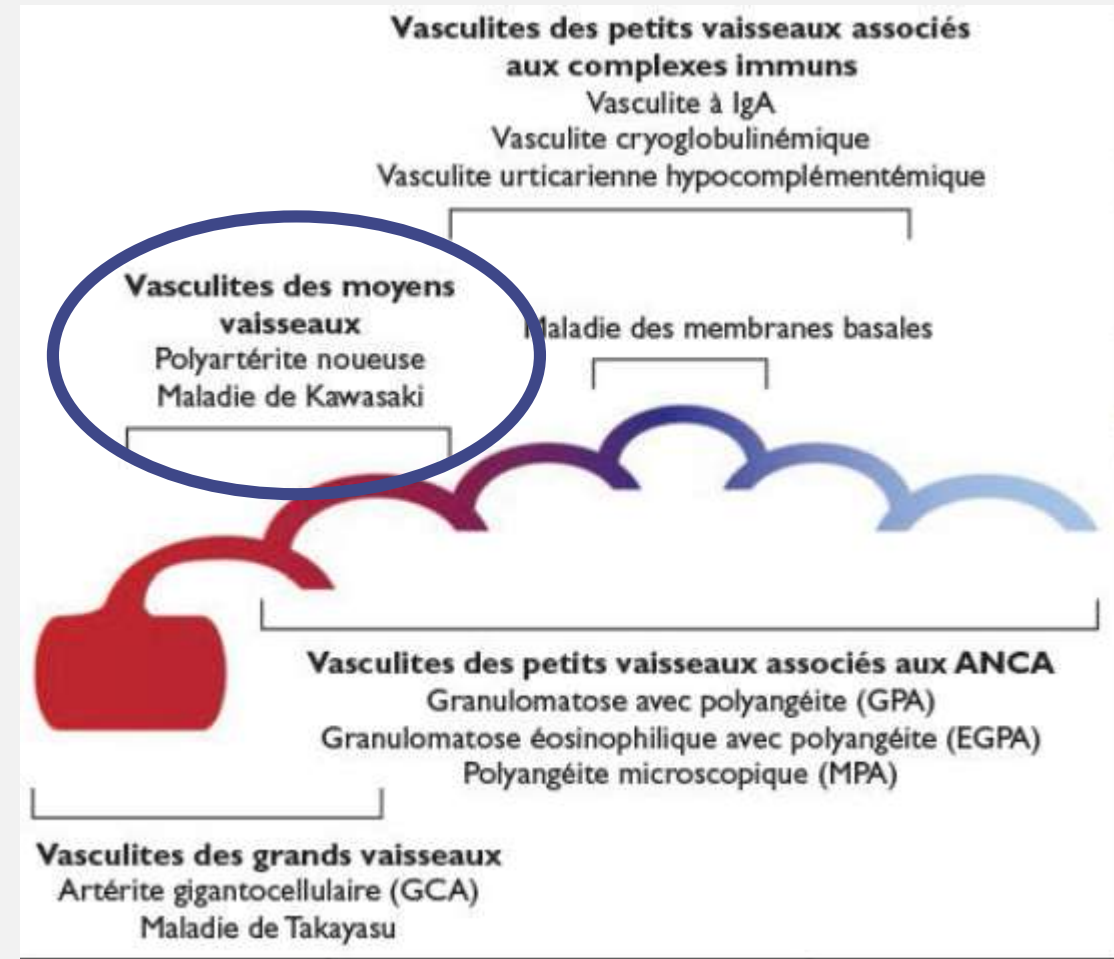
PÉRI ARTÉRITE NOUEUSE

La PAN est une **artérite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre**, non associée aux ANCA.

La PAN peut être primitive ou secondaire.

PAN secondaires :

- **VHB** / VHC / EBV / CMV / parvovirusB19 / streptocoque A etc...
- Médicamenteux (Minocycline)
- Hémopathies (SMD, LMMC)
- Fièvre méditerranéenne familiale
- Pseudo PAN par déficit en ADA 2 (adénosine déaminase 2)



Classification de Chapel Hill (2012)

PÉRI ARTÉRITE NOUEUSE (PAN) ET VHB

Péri artérite noueuse et hépatite B sont étroitement liées :

- Si VHB chronique : **4 ‰ de PAN**
- Si PAN : **7% d'hépatite B** (contre 35% dans les années 1980)

La PAN est une **maladie rare**, en constante **diminution** du fait de :

- L'amélioration de la sécurité transfusionnelle
- L'avènement de la vaccination contre le VHB

PHYSIOPATHOLOGIE :

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la physiopathologie de la PAN :

- Dépôts de **complexes immuns circulants** dans les vaisseaux
(liés à la présence en excès des Ag Hbe)
- Activation du complément
- Attraction de PNN
 - Inflammation vasculaire
 - Sténose/occlusion vasculaire
 - Ischémie ou saignement par rupture vasculaire
- **Atteinte directe des vaisseaux** par le **VHB**

La PAN débute généralement dans les 6 mois après l'infection, mais peut apparaître de manière simultanée.

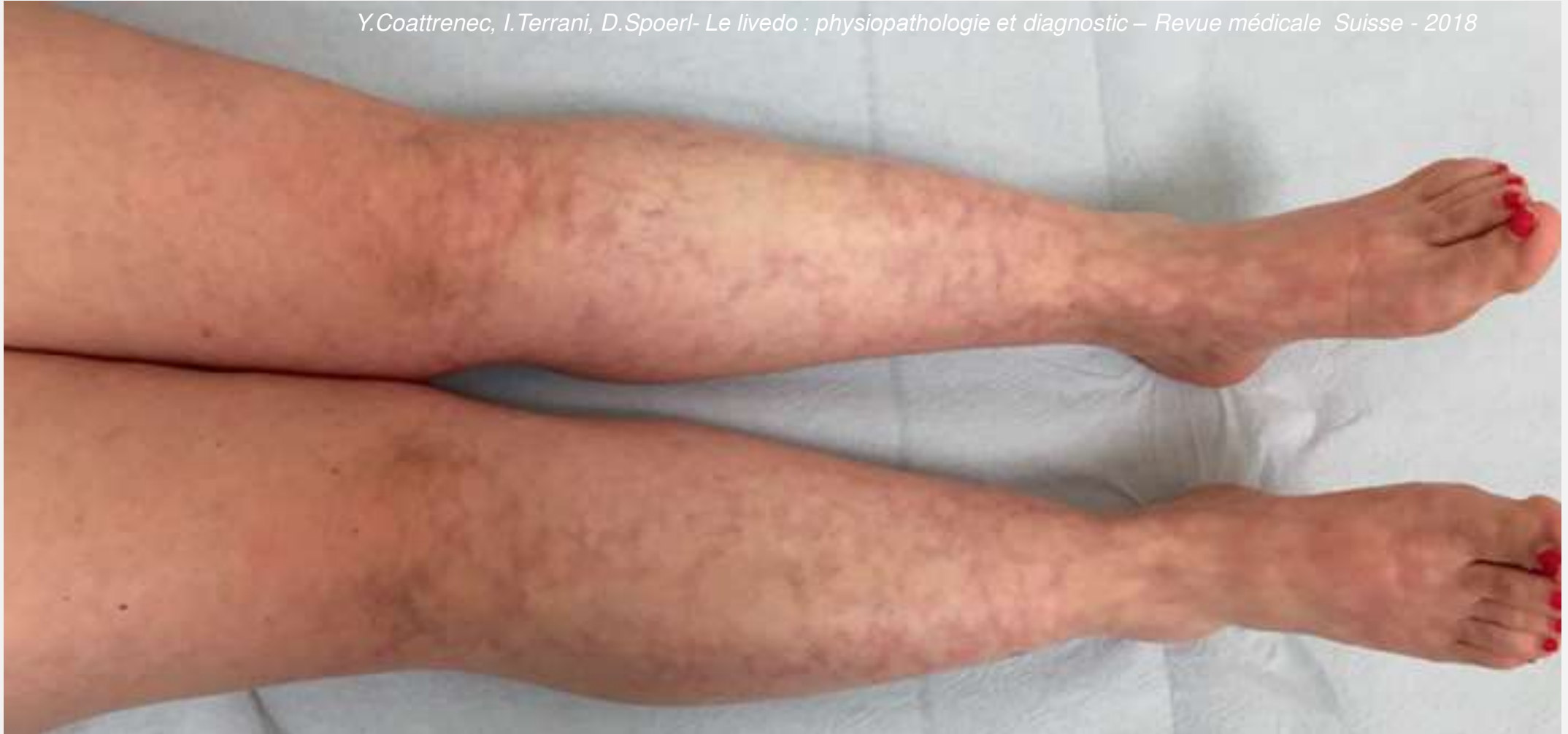
CLINIQUE

- 1) Atteinte cutanée
- 2) Atteinte du système nerveux
- 3) Atteinte digestive
- 4) Atteinte rénale
- 5) Atteinte cardiaque
- 6) Atteinte testiculaire
- 7) Atteinte ophtalmologique
- 8) Altération de l'état général

Pas d'atteinte pulmonaire

ATTEINTE CUTANÉE – LIVEDO

Y.Coattrenec, I.Terrani, D.Spoerl- Le livedo : physiopathologie et diagnostic – Revue médicale Suisse - 2018



Livedo reticularis ou livedo racemosa

ATTEINTE CUTANÉE – NODULES SOUS CUTANÉS



0,5 à 2cm de diamètre
Membres inférieurs +++

Collection Philippe Berbis

ATTEINTE CUTANÉE – PURPURA

Purpura = atteinte des vaisseaux de petit calibre

Peut être vésiculeux ou bulleux



Collection Pr Berbis

ATTEINTE CUTANÉE – INFARCTUS CUTANÉS ET ULCÈRES



ATTEINTE CUTANÉE – SD DE RAYNAUD / NÉCROSES DIGITALES



Collection Pr Berbis



Collection Pr Delaporte

Traduit l'occlusion d'un vaisseau de gros calibre

ATTEINTES EXTRA CUTANÉES

2) **Système nerveux :**

- périphérique : mononeuropathie multiple – polyneuropathie
- central : vascularite cérébrale, atteinte des paires crâniennes...

3) **Atteinte digestive**

- Abdomen chirurgical (douleurs abdominales avec défense)
- Ischémie mésentérique
- Risque de perforation

4) **Atteinte rénale**

- Néphropathie vasculaire avec HTA sévère
- Micro-anévrysmes des artères rénales, infarctus rénaux (contre indiquent la biopsie rénale)
- Insuffisance rénale aiguë et chronique
- Hématurie, protéinurie

5) **Atteinte cardiaque :**

- Atteinte coronarienne, péricardite, myocardite, cardiomyopathie

ATTEINTES EXTRA CUTANÉES

6) Atteinte OGE :

Douleur testiculaire sur ischémie (atteinte de l'artère testiculaire)
Unilatérale

7) Atteinte ophtalmologique :

Conjonctivite, épisclérite, uvéite, kératite, vascularite rétinienne

8) Altération de l'état général :

Perte de poids, sueurs, asthénie, fièvre, myalgies, arthralgies
Augmentation du risque thrombo-embolique

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est suspecté cliniquement

Gold standard = analyse **histologique** d'un organe atteint

→ Peau le plus souvent



La biopsie rénale est contre-indiquée (anévrismes rénaux, HTA sévère)

HISTOPATHOLOGIE

Biopsie cutanée **profonde** :

- Vascularite nécrosante et segmentaire des artères de moyen calibre
- Phase aigue = nécrose fibrinoïde de la média avec infiltration de PNN, lymphocytes ou PNEo
- Anévrismes et thromboses secondaires à l'inflammation
- Réparation cicatricielle : endartérite fibreuse pouvant conduire à l'occlusion vasculaire

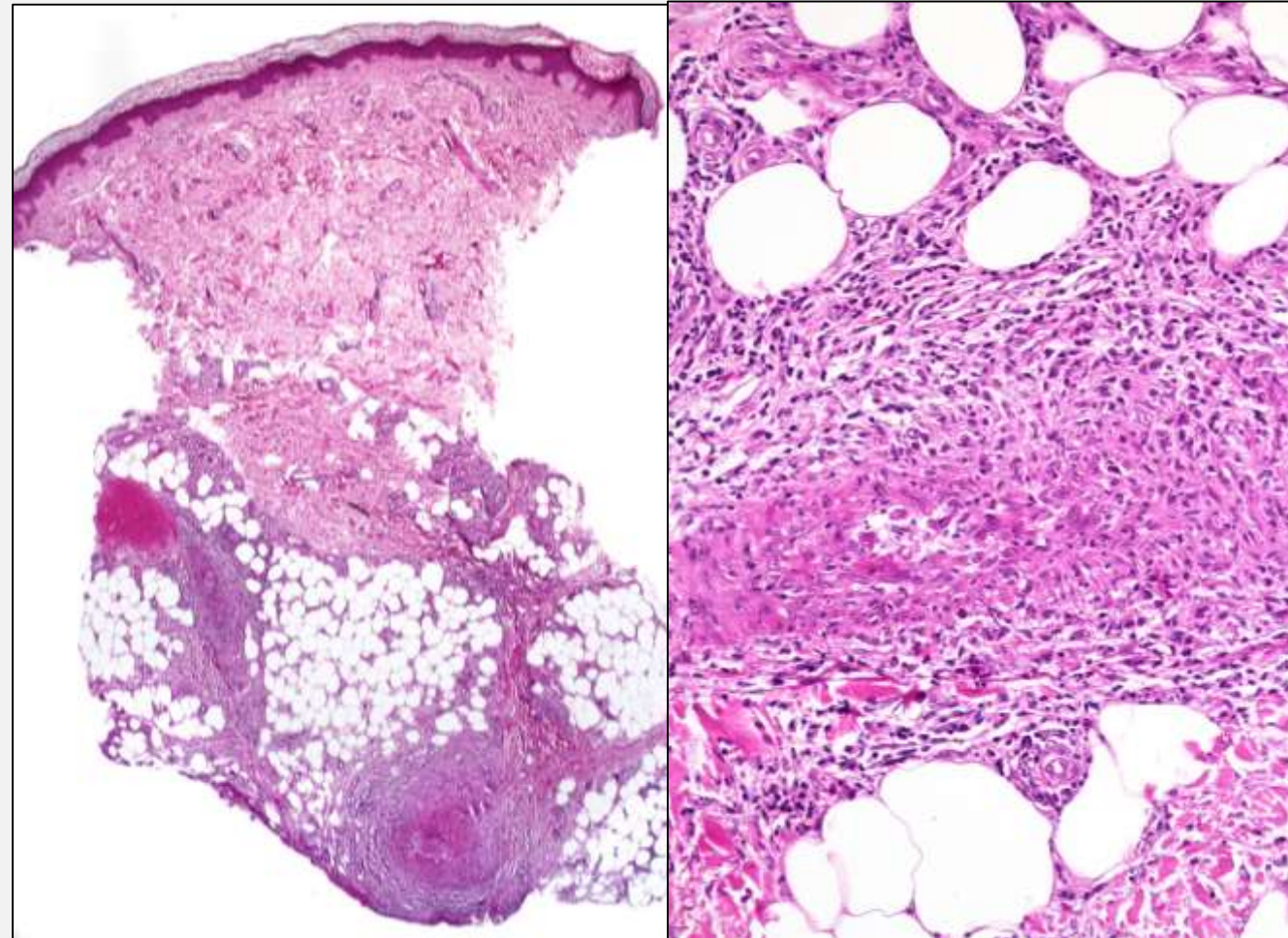


Photo Dr Nicolas Macagno, Marseille

BILAN LÉSIONNEL ET BILAN PRÉ THÉRAPEUTIQUE

Systematique :

- Hémogramme, plaquettes, TP-TCA, protéine C-réactive (CRP) et fibrinogène
- Evaluation hépatique : ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine
- Glycémie, bilan phosphocalcique, électrophorèse des protéines plasmatiques, CPK, LDH, bilan lipidique
- ionogramme sanguin et urinaire, créatinémie (avec DFG), protéinurie/créatininurie sur échantillon, +/- électrophorèse des protéines urinaires, ECBU
- **ECG + ETT systématiques**

BILAN LÉSIONNEL ET BILAN PRÉ THÉRAPEUTIQUE

Sur signes d'appel :

- EMG + IRM cérébrale uniquement si déficit sensitif/moteur, anomalie neurologique centrale
- Artériographie digestive et rénale si douleurs abdominales
- Consultation ophtalmologique sur signe d'appel

ELIMINER UN DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

- **Sérologies** : VHB, VHC et VIH
- **Hémocultures** afin d'éliminer une endocardite bactérienne subaiguë
- Evaluation **immunologique** complémentaire :
 - ANCA
 - AAN, ac anti-ADN natifs,
 - Facteur rhumatoïde, ac anti-CCP
 - Dosage du complément (CH50, fractions C3 et C4)
 - Anticoagulant circulant de type lupique, anti-cardiolipine, antibeta2-GP1

Classification de *l'American College of Rheumatology* (1990)

1. Amaigrissement > 4 kg
2. Livedo reticularis
3. Douleur ou sensibilité testiculaire
4. Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
5. Mono- ou polyneuropathie
6. Pression diastolique > 90 mmHg
7. Insuffisance rénale (urée > 0,4g/L ou créatinémie > à 15mg/L)
8. Présence de l'antigène HBs ou de l'anticorps anti-HBs dans le sérum
9. Anomalie artériographique (anévrisme et/ou occlusion des artères viscérales)
10. Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

Chez un sujet atteint de vasculite, la présence de **3 des 10 critères** permet le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2 % et une spécificité de 86 %

Utilisés principalement dans les essais cliniques, pas en vraie vie

TRAITEMENT (PNDS 2019) :

→ Prendre l'avis du centre de référence

Le traitement de la péri artérite noueuse associée au VHB repose sur l'association :

- **Corticothérapie initiale et brève (<15 jours)**
0,5 à 1 mg/kg/jour
+/- bolus IV de méthylprednisolone (7,5 à 15 mg/kg/jour pendant 1 à 3 jours) si atteintes cliniques sévères
- **Antiviraux spécifiques** : Entécavir, Ténofovir
- **+/- Echanges plasmatiques**
Pour épurer les complexes immuns pathogènes circulants
sevrage progressif

EVOLUTION

PAN associée au VHB (en comparaison à la PAN non liée au VHB) :

- Perte de poids plus intense
- Plus d'atteintes nerveuses périphériques, cardiaques, digestives, testiculaires
- Plus d'HTA sévère

En conséquent : PAN liée au VHB

- **Plus sévère** que la PAN idiopathique, plus de risque de **décès**
- Mais **moins de rechutes** si obtention d'une guérison

La séroconversion avec disparition de l'Ag anti HbE et l'apparition de l'Ac anti Hbe signe la guérison et l'absence de rechute

HÉPATITE B ET VASCULARITE CRYOGLOBULINÉMIQUE

Sera développée dans le chapitre consacré à l'hépatite C

Possible cryoglobulinémie associée à l'hépatite B chronique

- Type II dans 2/3 des cas

Symptômes principaux :

- **Purpura** dans 78% des cas
- **Nécroses cutanées** dans 22% des cas
- **Ulcères** cutanés dans 17% des cas

HÉPATITE C

HÉPATITE C



Dans le monde :

- 58 millions de personnes infectées (OMS 2020)



En France :

- 133 500 personnes infectées (20% l'ignorent)
- Prévalence : 0,30%

74% des patients VHC + auront au moins 1 manifestation extra hépatique

17% des patients VHC + auront des manifestations cutanées

MANIFESTATIONS CUTANÉES LIÉES AVEC CERTITUDE À L'INFECTION PAR LE VHC

Vascularite cryoglobulinémique

Lymphome B

HÉPATITE C ET CRYOGLOBULINÉMIE

Cryoglobulémie = présence dans le sérum d'immunoglobulines qui précipitent au froid et qui se resolubilisent si réchauffement

3 types :

- Type I (simple) : Ig monoclonales
- Type II (mixte) : Ig monoclonales + Ig polyclonales
- Type III (mixte) : Ig polyclonales

Chez les patients VHC + :

- Cryoglobulinémie type II ou III
- **Manifestation extrahépatique la plus fréquente** (40% des malades)
- Seulement 15% des patients avec cryoglobulinémie seront symptomatiques

HÉPATITE C ET CRYOGLOBULINÉMIE

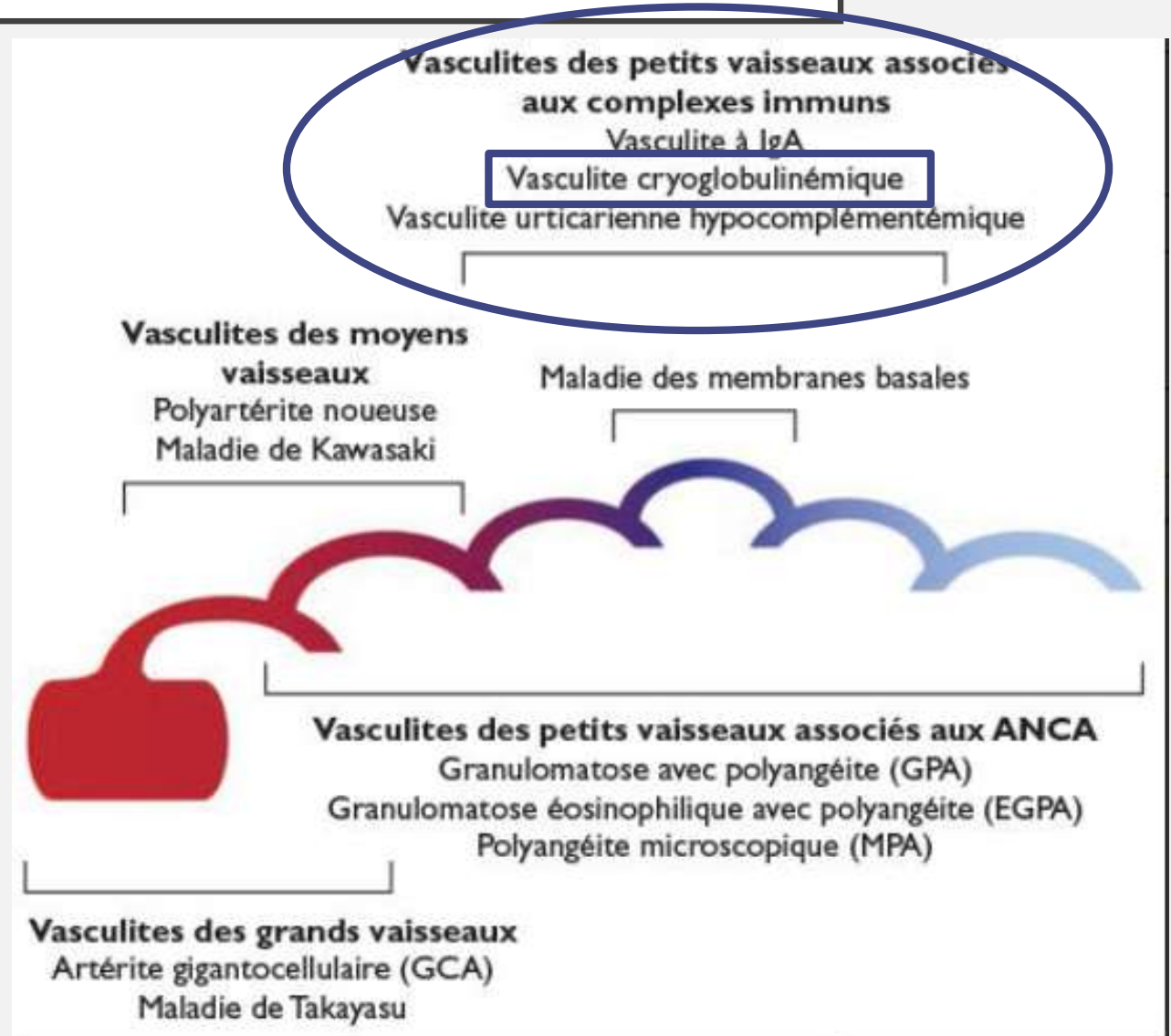
Plusieurs arguments sont en faveur d'un lien entre VHC et cryoglobulinémie :

- **Forte prévalence**
Cryoglobulinémie mixte chez 40/60% des patients avec hépatite C chronique
- **L'ARN du VHC** est retrouvé dans le cryoprécipité et dans les cellules endothéliales des vaisseaux des organes lésés
- Effet favorable du **traitement antiviral**
- **Rechute** de la maladie si **augmentation de la virémie** après traitement

VASCULARITE CRYOGLOBULINÉMIQUE

La vascularite cryoglobulinémique :

- Inflammation des **petits vaisseaux**
- accompagnée par l'activation du complément



Classification Chapel Hill

CLINIQUE

1. Manifestations cutanées
2. Manifestations neurologiques
3. Manifestations articulaires
4. Manifestations rénales
5. Manifestations digestives
6. Manifestations cardiaques
7. Manifestations pulmonaires

ATTEINTE CUTANÉE

1. Purpura vasculaire (palpable, pétéchial, en carte de géographie, nécrotique)

Souvent inaugural, débute aux membres inférieurs

Hyperpigmentation séquellaire

2. Livedo racemosa (à grandes mailles, irrégulières, ouvertes, asymétriques)

3. Syndrome de Raynaud ou autres acrosyndromes



Purpura vasculaire



Collection Pr Delaporte



Collection Pr Delaporte



Collection Pr Delaporte

Livedo racemosa

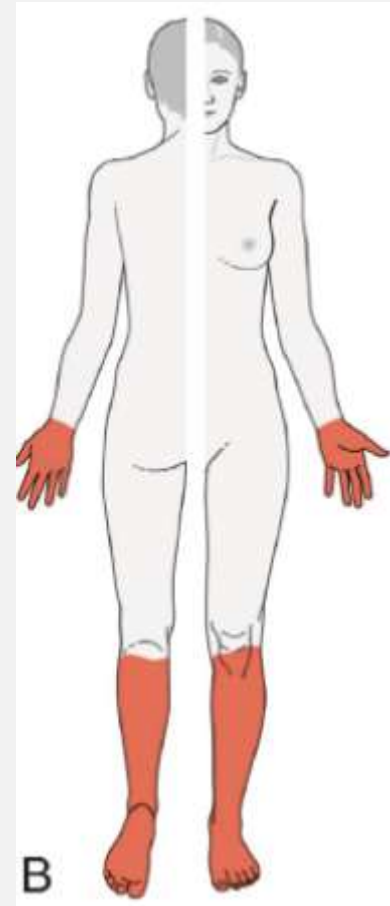
ATTEINTE NEUROLOGIQUE

Manifestations neurologiques périphériques (50 à 75% des cas)

- Polyneuropathies sensitives ou sensitivomotrices distales
Douloureuses, ascendantes, fréquemment asymétriques.
L'atteinte est initialement sensitive et les signes moteurs surviennent dans un second temps
- Mononeuropathie multiple possible

Manifestations neurologiques centrales

- Vascularite cérébrale :
Céphalées, crises comitiales, atteinte des nerfs crâniens, voire AVC



Polyneuropathie

ATTEINTE ARTICULAIRE

Arthralgies inflammatoires bilatérales et symétriques

- Grosses articulations
- Mains, genoux, plus rarement chevilles ou coudes

Peu d'arthrites vraies

Biologiquement :

Facteur rhumatoïde +

Ac anti CCP neg

ATTEINTE RÉNALE

Glomérulonéphrite membranoproliférative

- Protéinurie souvent néphrotique
- Hématurie
- Insuffisance rénale chronique
- HTA

→ Biopsie rénale indispensable pour confirmer l'atteinte rénale

Présence de dépôts endomembraneux souvent volumineux formant des thrombi obstruant les lumières capillaires glomérulaires

ATTEINTES PLUS RARES

- **Atteinte digestive** : Douleurs abdominales, hémorragies digestives, perforations
- **Atteinte cardiaque** rare : atteinte des artérioles coronaires, insuffisance cardiaque congestive sévère
Cardiomyopathie dilatée
Excès de mortalité
- **Atteinte pulmonaire** : Alvéolite pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire.
La révélation peut se faire par une dyspnée, une toux sèche ou des hémoptysies

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique repose sur l'association de :

- Manifestations **clinico-biologiques** compatibles
- **Cryoglobulinémie** dans le sérum des patients

BILAN SYSTÉMATIQUE SI DÉCOUVERTE D'UNE CRYOGLOBULINEMIE :

- Hémogramme
- Créatininémie
- ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine
- CRP, fibrinogène
- TSH
- Bilan lipidique, glycémie calcémie, vitamine D
- Marqueurs virologiques VHC, VHB, VIH
- ECBU, ratio protéinurie/créatininurie, albumine/créatininurie
- Facteur rhumatoïde (souvent positif)
- C3, C4, CH50 (diminué)
- Anticorps antinucléaires, anti-ENA, ANCA, anti-LKM, anti-muscle lisse, antimitochondries
- Immunofixation des protéines sériques
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Recherche, dosage et typage des cryoglobulines
- Immunophénotypage lymphocytaire

EXAMENS PARACLINIQUES

De manière systématique :

- ECG
- Radio ou scanner du thorax
- Echographie abdominale

Sur signes d'appel :

- EMG : si neuropathie périphérique
- IRM cérébrale : si atteinte centrale

TRAITEMENT :

- **Manifestations légères à modérées** (purpura, arthralgies, asthénie) :
 - Traitements **antiviraux** directs seuls
- **Manifestations sévères** (glomérulonéphrite, neuropathie sévère, nécroses cutanées sévères, ou vascularite multi-systémique) :
 - **Traitement antiviral + Rituximab** (375 mg/m² par semaine, 4 semaines consécutives)
 - +/- plasmaphérèse si nécessaire
 - Corticothérapie générale uniquement si forme sévère avec nécessité d'une action rapide (glomérulonéphrite) sur une période courte pour limiter le risque de complications infectieuses

Traitements de 2eme intention : cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate

TRAITEMENT ANTI VIRAL

Selon la HAS 2019, prise en charge simplifiée de l'hépatite C en l'absence de :

- Co infection VHB/VIH,
- Insuffisance rénale sévère
- Comorbidités mal contrôlées (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité)
- Maladie hépatique sévère
- Antécédent de traitement de l'hépatite C

Deux options thérapeutiques pangénotypiques sont recommandées:

- **Epclusa®** (sofosbuvir/velpatasvir) pendant 12 semaines
- **Maviret®** (glécaprévir/pibrentasvir) pendant 8 semaines

- recherche quantitative de l'ARN VHC à 12 semaines

EVOLUTION

- Après 8 à 12 semaines de traitement :
 - 95% de réponses virologiques soutenues
 - 70 à 90% de rémissions des manifestations de vascularite cryoglobulinémique

MANIFESTATIONS LIÉES AVEC CERTITUDE À L'INFECTION PAR LE VHC

Vascularite cryoglobulinémique

Lymphome B

VHC ET LYMPHOME NON HODGKINIEN

Si VHC chronique, augmentation du risque de développer un lymphome par **2,5**

- **Lymphome de la zone marginale**

les plus fréquents

préférentiellement chez les malades ayant une cryoglobulinémie mixte, du fait de l'expansion clonale B qui favorise la survenue du LNH

➤ Evolution favorable sous antiviraux directs seuls

- **Lymphome B à grandes cellules**

➤ Mauvais pronostic, traitement par chimiothérapie

Localisations extra-ganglionnaires fréquentes

Peu d'atteintes cutanées

MANIFESTATIONS SIGNIFICATIVEMENT LIÉES À L'INFECTION PAR LE VHC

Porphyrurie cutanée tardive

Lichen plan

Erythème nécrolytique acral

Syndrome sec et syndrome de Sjogren

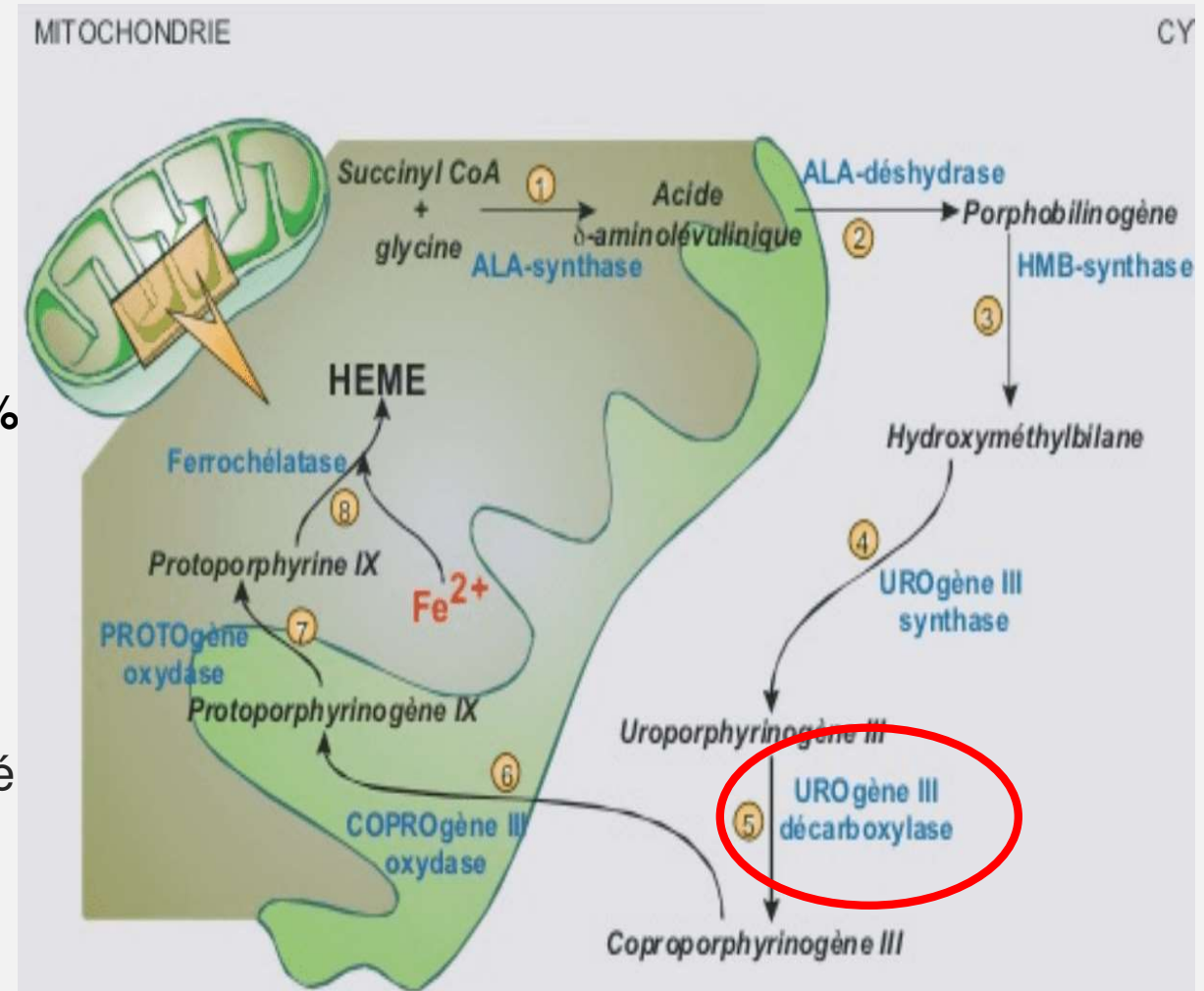
1) PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE (PCT)

PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

La porphyrie cutanée tardive est liée à un déficit de l'activité hépatique de l'**uroporphyrinogène décarboxylase**, une enzyme impliquée dans la biosynthèse de l'hème.

- **Type 1 : Acquis** ou sporadique (chez environ **75 à 80%** des personnes)
- **Type 2 : Héréditaire** ou familial (chez environ 20 à 25% des personnes)

Les manifestations cutanées apparaissent quand l'activité de l'enzyme est < à 20%



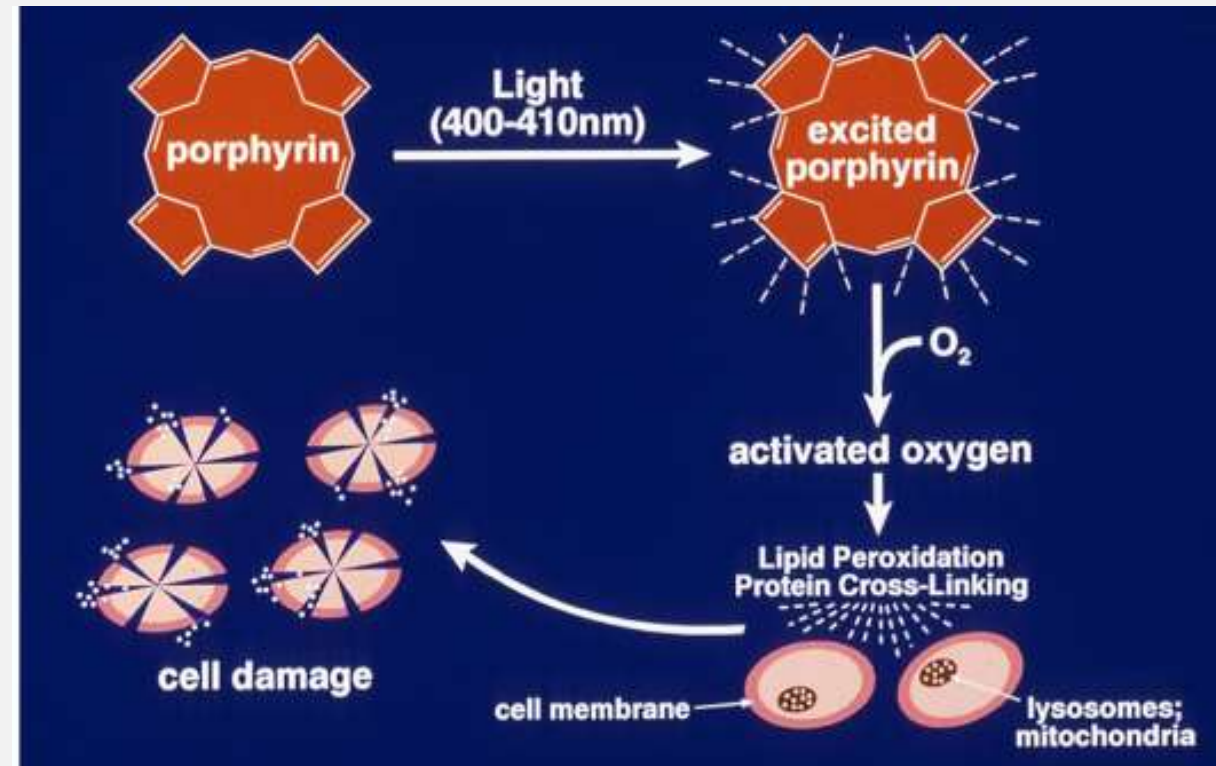
PHYSIOPATHOLOGIE

Accumulation de protoporphyrines dans le foie, qui sont transportées vers la **peau** par la **circulation sanguine**.

En cas d'exposition à une lumière de **400nm** (spectre visible), les protoporphyrines deviennent **phototoxiques** et créent des **espèces réactives à l'oxygène**, qui causent des dégâts cellulaires et entraînent les lésions cutanées photo induites.

Certaines situations augmentent le stress oxydatif et l'accumulation des porphyrines :

- augmentation du fer hépatique
- alcool
- tabagisme
- œstrogènes
- **hépatite C**
- VIH



HÉPATITE C ET PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

La PCT acquise se manifeste après ajout d'un facteur déclenchant, qui peut être le VHC.

Si **VHC +** → **3 à 5%** de porphyrie cutanée tardive (**PCT**)

Si porphyrie cutanée tardive : prévalence du VHC estimée à

- 10 à 35% : Nord de l'Europe
- 66% : Etats Unis
- 70% : Sud de l'Europe

PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE ET HÉMOCHROMATOSE

Plusieurs études montrent que la mutation du gène HFE, (hétérozygote ou homozygote) est un facteur favorisant l'apparition d'une PCT

L'uroporphyrinogène décarboxylase se lie au fer.

Selon une étude sur modèle murin :

→ L'activité de l'enzyme augmente si le taux de fer est bas

→ **L'enzyme est inhibée** quand le taux de **fer est élevé** → Apparition des manifestations cutanées

Le fer agirait ainsi comme un protoxique chez des sujets prédisposés.

Les saignées, en réduisant le taux de fer intracellulaire et en augmentant l'activité de *l'uroporphyrinogène décarboxylase*, permettent d'améliorer les lésions cutanées.

CLINIQUE

Fragilité cutanée sur les zones photo exposées :

- Mains
- avant bras
- Nez
- Oreilles
- Nuque

→ Vésiculo- bulles

→ Erosions

→ Cicatrisation dystrophique et grains de milium



Yun Tong, Ye Kyong Song, Stephen Tyring - Resolution of Porphyria Cutanea Tarda in Patients With Hepatitis C Following Ledipasvir-Sofosbuvir Combination Therapy- JAMA dermatology - Décembre 2016

CLINIQUE



Collection Pr Delaporte

CLINIQUE

Hypertrichose + hyperpigmentation des zones temporo mandibulaires



Collection Pr Delaporte

CLINIQUE



Etat **sclérodermiforme** de **la tête et du coup** (30% des cas, formes évoluées)

- Mode de présentation inhabituel, à l'origine de retards diagnostiques
- L'accumulation d'uroporphyrines dans le derme stimulerait les fibroblastes, qui par la suite, synthétiseraient du collagène, expliquant la sclérose cutanée.

DIAGNOSTIC

Biologie :

➤ Dosage des **porphyrines** :

- **Urinaires** → Très augmentées (normal < 300nmol/24h)
- **Plasmatiques** → Taux élevé, fluorescence à 618nm - 621nm
- **Fécales**

➤ Bilan hépatique

➤ Bilan martial (hémochromatose associée ?)

➤ Sérologies VIH et VHC

Imagerie :

➤ Echographie hépatique (recherche de cirrhose, CHC)

➤ Fibroscanner hépatique

TRAITEMENT :

Mesures générales :

- Photoprotection
- Traitements des facteurs aggravants (arrêt du tabac, de l'alcool, pas d'oestroprogestatif)
- **Si VHC +** : Traitement par les **nouveaux antiviraux directs seuls** (boceprevir, ledipasvir-sofosbuvir), peuvent entraîner la disparition complète des lésions cutanées, mais efficacité inconstante

Traitements :

- 1) **Saignées** répétitives 450mL tous les 15jours
 - jusqu'à normalisation des taux de porphyrines urinaires
 - ou ferritine < 20ng/ml

OU

- 2) **Hydroxychloroquine** 100mg 2x/semaine jusqu'à rémission
 - efficacité similaire

Amélioration des symptômes cutanées plus précoce que la normalisation des taux de porphyrines urinaires

2) LICHEN PLAN

LICHEN PLAN ET VHC

Un patient qui présente un lichen plan a :

- 6x plus de risque d'être VHC +

Un patient qui présente une hépatite C chronique a :

- 4,8x plus de risque d'avoir un lichen plan

Le lien entre VHC et lichen plan est mal connu

CLINIQUE

Multiples formes cliniques (lichen cutané, inversé, muqueux, unguéal...)

- **Lichen plan cutané** :
papules violacées polygonales prurigineuses,
parcourues de fines stries grisâtres
 - Poignets
 - Avant bras
 - Chevilles
 - Région lombaire

Phénomène de Koebner

Lichen plan inversé surtout dans les plis axillaires et sous mammaires

Lichen plan cutané



Collection Pr Delaporte

CLINIQUE

Lichen plan muqueux (buccal/ génital)

Lésions blanchâtres réticulées face interne des joues, sur la langue
Fréquentes formes érosives



Collection Pr Delaporte



*K.Boch, E. Langan, K. Kridin, D.Zillikens, R.Ludwig,
K.Biebers – Lichen planus – Frontiers in medicine
(Lausanne) 2021*

CLINIQUE

Atteinte unguéale : chez 2 à 16% des malades

- **Hyperstriations longitudinales** ou ongles grésés (le plus fréquent)
- **Ptérygion dorsal acquis** (le plus spécifique mais non pathognomonique)
- Fissurations et fentes
- Hyperkératose sous unguéale ou amincissement de la tablette unguéale
- Onycholyse
- Anonychie (absence d'ongle)
- Onychorrhéxie (stries longitudinales + ongle aminci)
- Erythème lunulaire
- onychoschizie proximale



I. Zaara, S.Goettman, R.Baran – le lichen unguéal, aspect clinique et prise en charge – Images en dermatologie – mars avril 2018

Striations longitudinales



I. Zaara, S.Goettman, R.Baran – le lichen unguéal, aspect clinique et prise en charge – Images en dermatologie – mars avril 2018

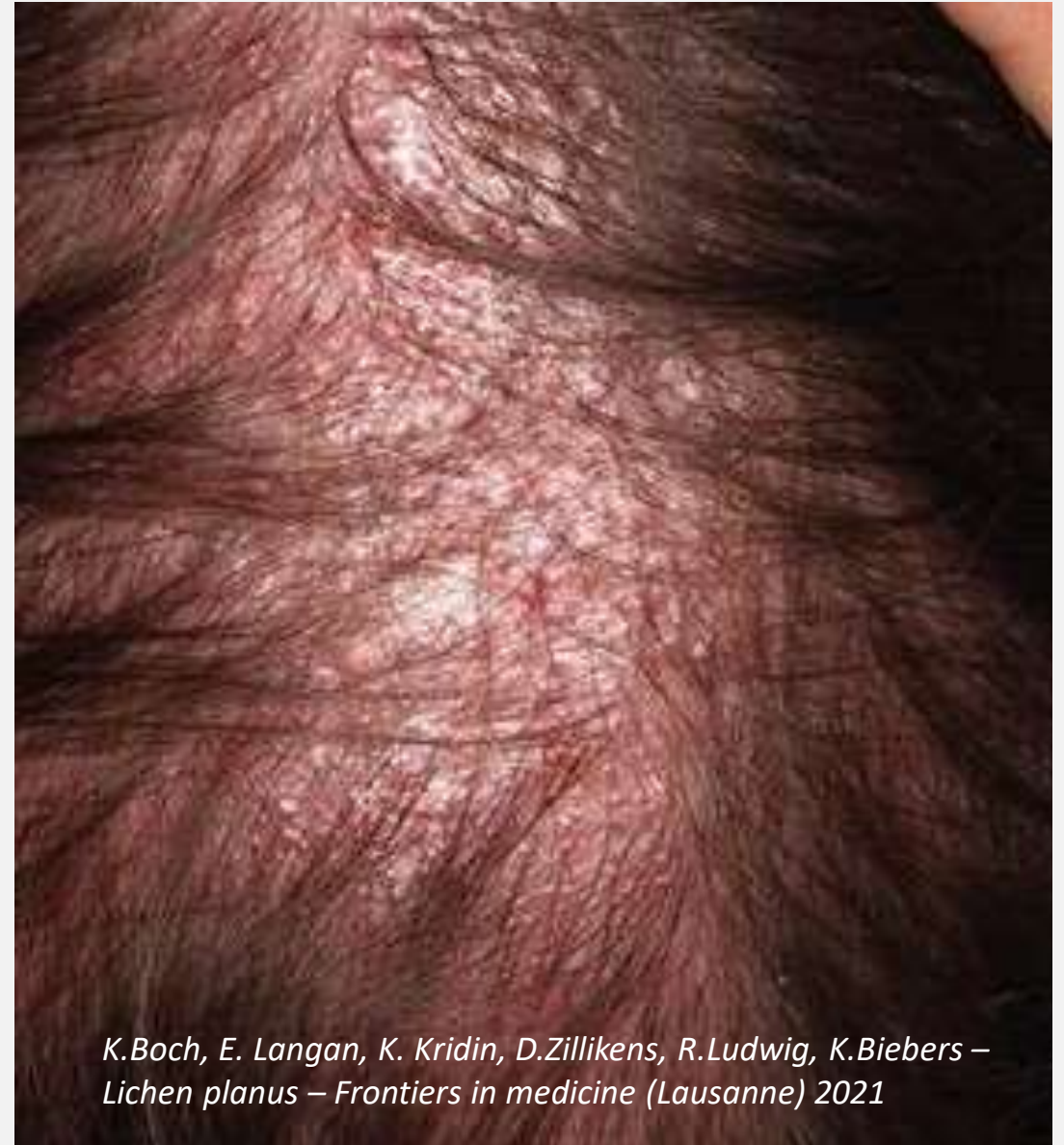
Ptérygion dorsal acquis

CLINIQUE

- **Lichen plan pilaire :**

Petite plaque rosée, recouverte d'un enduit squameux très adhérent, alopécique et atrophique, quelquefois hyperkeratosique

→ Atrophie cicatricielle



*K.Boch, E. Langan, K. Kridin, D.Zillikens, R.Ludwig, K.Biebers –
Lichen planus – Frontiers in medicine (Lausanne) 2021*

DIAGNOSTIC

Essentiellement **clinique**

Histologie en cas de doute ou si atteinte unguéale isolée :

- Dermatose lichénoïde de l'interface
- Infiltrat inflammatoire en bande à la jonction dermo-épidermique
- Kératinocytes nécrotiques de la mb basale (corps cytoïdes)
- Hyperkératose orthokératosique
- Hypergranuleuse

TRAITEMENT DES FORMES LOCALISÉES

Atteinte cutanée localisée :

- Dermocorticoïdes très forts

Atteinte unguéale :

- < 3 doigts = corticothérapie locale sous occlusion ou injections intra lésionnelles de corticoïdes retards
- > 3 doigts = corticothérapie générale

Lichen plan pilaire :

- Dermocorticoïdes très forts + hydroxychloroquine 200mg x2/jour ou doxycycline 200mg/j

Si échec : corticothérapie générale ou immunosuppresseurs

Lichen plan érosif et muqueux :

- Corticoïdes topiques
- Inhibiteurs de la calcineurine topiques
- Rétinoïdes topiques
- Curcumin 6000mg/jour
- PDT

TRAITEMENT FORMES GÉNÉRALISÉES

Formes généralisées:

- Corticothérapie générale 0,5 à 1mg/kg/jour avec décroissance progressive
- Ou injection IM de triamcinolone 40mg, à répéter à 3 semaines
- Ou acitretine 30mg/jour
- Ou photothérapie (PUVA, UVB)

D'autres traitements sont reconnus efficaces dans la littérature : méthotrexate 15mg/semaine, isotretinoïne 20mg/jour, apremilast

Si atteinte sévère résistante : Ciclosporine 3 à 5 mg/kg

Le traitement du VHC par les nouveaux antiviraux directs peut améliorer les lésions cutanées mais résultats très inconstants.

3) ERYTHÈME NÉCROLYTIQUE ACRAL

ERYTHÈME NÉCROLYTIQUE ACRAL

Fait partie de la famille des érythèmes nécrolytiques qui comprend notamment :

- L'érythème nécrolytique migrateur dans les pancréatites
- L'acrodermite entéropathique dans les carences en zinc

Si patient VHC + :

➤ 0,2 à 1,7% d'érythème nécrolytique acral

Il est rapporté surtout en Egypte où la prévalence du VHC est très élevée.

Retrouvé quasi exclusivement chez les patients VHC+.

Physiopathologie inconnue

CLINIQUE



A.inamadar, R.Shivanna, B.Ankad – Necrolytic acral erythema : current insights – Clinical, cosmetic and investigational dermatology - 2020

Stade aigu :

Papules érythémateuses, violacées, bulles ou érosions

Stade chronique :

Papules hyperpigmentées bien délimitées recouvertes de squames épaisses adhérentes

- Lésions symétriques sur le dos des pieds
- Prurit associé dans 95% des cas, brulures, douleurs
- Symptômes corrélés à l'activité de l'hépatite chronique



A.inamadar, R.Shivanna, B.Ankad – Necrolytic acral erythema : current insights – Clinical, cosmetic and investigational dermatology - 2020

CLINIQUE



TRAITEMENT

Première intention :

- Sulfate de **zinc** 220mg matin et soir

Deuxième intention :

- Dermocorticoïdes
- Photothérapie
- Corticothérapie générale

Peu de données sur les AAD : Une étude montre une amélioration cutanée après traitement antiviral.

4) SYNDROME SEC ET SYNDROME DE SJÖGRËN

SYNDROME SEC

Un **syndrome sec**, plus souvent **buccal** qu'oculaire, est observé chez **un tiers** des malades **VHC+**.
Ce syndrome sec peut être isolé ou s'intégrer dans un syndrome de Sjögren.

Si sialadénite lymphocytaire isolée liée au VHC :

- Sialadénite péricapillaire
- sans destruction des canaux glandulaires
- Infiltrat de type T CD8

Si syndrome de Sjögren associé :

- Sialadénite péricanalaire
- Destruction des canaux glandulaires
- Infiltrat de type T CD4

SYNDROME DE SJÖGREN

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto immune systémique rare caractérisée par un **infiltrat lymphocytaire des glandes exocrines**.

Prédominance féminine +++

Il peut être associé à de multiples pathologies :

- **Hépatite chronique active**
- Polyarthrite rhumatoïde
- Lupus érythémateux disséminé
- Sclérodermie
- Syndrome de Sharp
- Cirrhose biliaire primitive
- Polymyosites
- Vascularites
- Thyroïdite auto-immune
- Cryoglobulinémie mixte

SYNDROME DE SJÖGREN ET VHC

Le VHC est significativement lié au syndrome de de Sjögren :

- Si VHC chronique → 3,3% plus de risque de développer un sd de Sjögren
- Associé à l'HLA DQB1*2
- Syndrome de Sjögren secondaire

Par rapport au sd de Sjögren primitif, le sd de Sjögren associé au VHC :

- Touche plus souvent des **hommes**
- Patients **plus âgés**
- **Neuropathies périphériques, néoplasies et vascularites** plus fréquentes

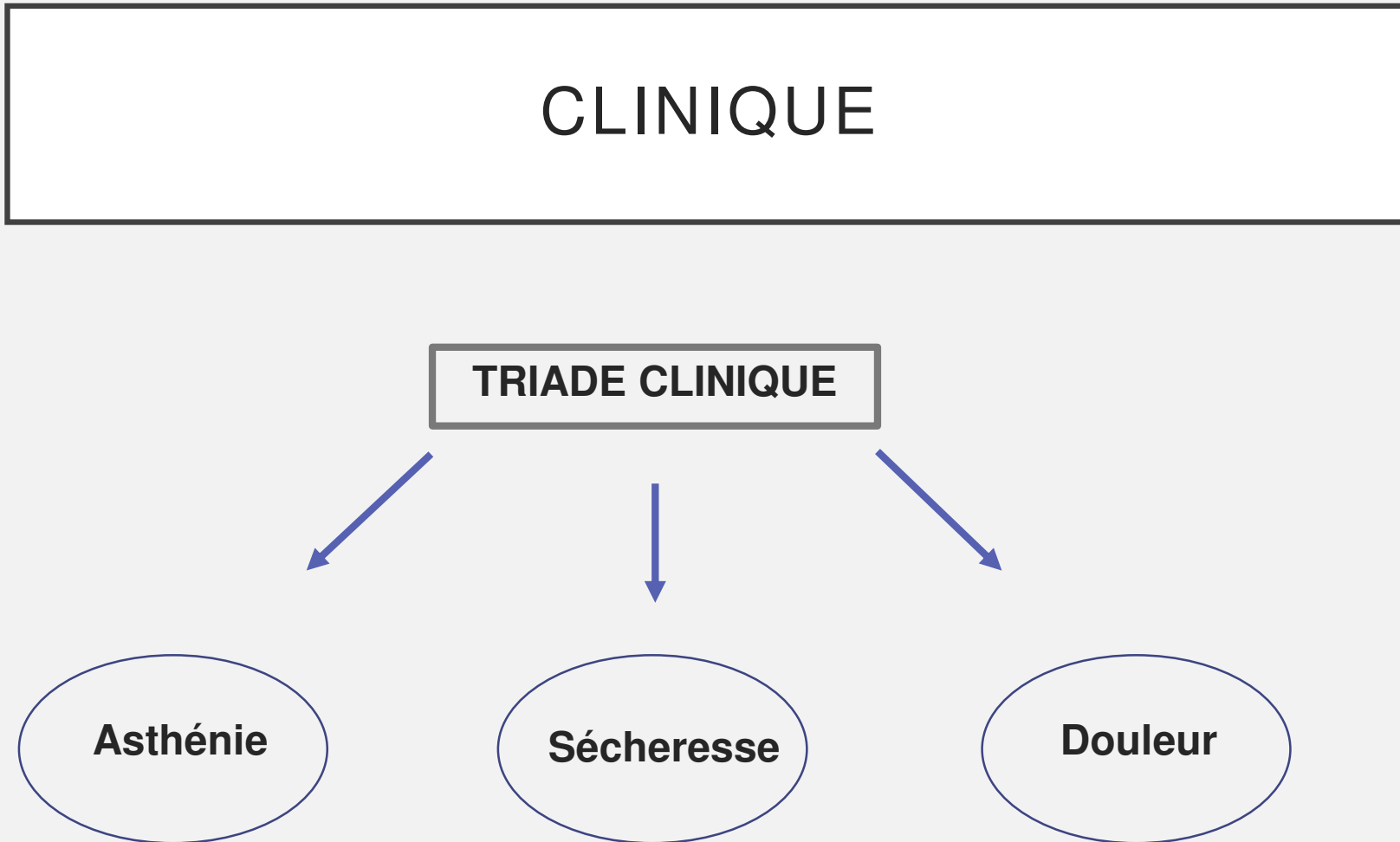
CLINIQUE

TRIADE CLINIQUE

Asthénie

Sécheresse

Douleur



CLINIQUE

Organe atteint	
Ganglionnaire	ADP, splénomégalie, lymphome, myélome
Glandulaire	Hypertrophie glandes salivaires
Articulaire	Arthralgies, synovites
Cutané	Purpura, vascularite cutané, xérose cutanée
Pulmonaire	Atteinte interstitielle, dilatation des bronches, kystes
Rénale	GEM, atteinte tubulo interstitielle
Musculaire	Myosite
SNC	Pseudo SEP, atteinte nerfs craniens, névrite optique
SNP	Neuropathie axonale sensitivomotrice, neuronopathie, neuropathie petites fibres
Hématologiques	Cytopénies auto immunes

- 70% des patients
- Tous les organes SAUF cœur et tube digestif
- Risque principal :
→ apparition d'un lymphome

DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE SJÖGREN PRIMITIF

Nouveaux critères 2016 : classification ACR/EULAR

Applicables uniquement si :

- Au moins un symptôme de **sécheresse oculaire ou buccale**
OU suspicion de SS avec **score d'activité ESSDAI ≠ 0**

Score ESSDAI : (EULAR Sjogren's syndrome disease activity index) :

12 items (signes généraux, ADP, hypertrophie glandulaire, atteinte articulaire, cutanée, pulmonaire, rénale, musculaire, neuro périphérique, neuro centrale, hématologique, biologie)

DIAGNOSTIC *SCORE ACR/EULAR*

- Applicable uniquement si sécheresse oculaire/buccale ou score d'activité ESSDAI $\neq 0$
- Critères de classification remplis si score ≥ 4
- Sans critère d'exclusion

Score ACR/ EULAR

Biopsie des glandes salivaires labiales avec sialadénite lymphocytaire focale et focus score $> 1/4\text{mm}^2$	3
Anticorps anti-SSA positifs	3
Ocular staining score (OSS) ≥ 5 ou score de van-Bijsterveld ≥ 4 pour au moins 1 œil	1
Test de Schirmer $\leq 5\text{mm}/ 5 \text{ min}$ pour au moins 1 œil	1
Débit salivaire non stimulé $\leq 0,1\text{ml/min}$	1

Un focus = agrégat > 50 lymphocytes

OSS = test fluorescéine (cornée)
+ test au vert de Lissamine (conjonctive)

Test de Schirmer



CRITÈRES D'EXCLUSION

- Antécédent de radiothérapie dans la région de la tête et du cou
- **Infection par le VHC active** (avec PCR positive)
- SIDA
- Sarcoïdose
- Amyloïdose
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
- Maladie associée aux IgG4

ÉVOLUTION

Si syndrome de Sjögren associé à une hépatite C active :

- Amélioration du syndrome sec chez 50% des patients sous bithérapie (interféron + ribavirine)
- 1 case report de syndrome de Sjögren sous antiviraux direct sans amélioration de la symptomatologie après 3 mois de traitement par AAD (lepidasvir + sofosbuvir)

BIBLIOGRAPHIE

- Abdelmaksoud, Ayman. « Anti-HCV for Porphyria Cutanea Tarda ». *Dermatologic Therapy* 30, n° 3 (mai 2017): e12466.
- Alaizari, Na, Sa Al-Maweri, Hm Al-Shamiri, B Tarakji, et B Shugaa-Addin. « Hepatitis C Virus Infections in Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Australian Dental Journal* 61, n° 3 (2016): 282-87.
- Alhazmi, Adel A, Alhanouf Almuflhi, Mohammed M Aly, Abdelgaffar Mohammed, et Abdulrahman Alshehri. « Hepatitis C-induced Sjögren's Syndrome With Positive Serology: A Case Report ». *Cureus* 13, n° 12 (s. d.): e20091.
- Boch, Katharina, Ewan A. Langan, Khalaf Kridin, Detlef Zillikens, Ralf J. Ludwig, et Katja Bieber. « Lichen Planus ». *Frontiers in Medicine* 8 (2021).
- Boleto, Gonçalo, Pascale Ghillani-Dalbin, Lucile Musset, Lucie Biard, Guillaume Mulier, Patrice Cacoub, et David Saadoun. « Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection ». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 50 (août 2020): 695-700.

BIBLIOGRAPHIE

- Brunet, A., et E. Hainaut. « État scléreux révélant une porphyrie cutanée tardive ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 145, n° 8-9 (août 2018): 500-504.
- Flores-Chávez, A., J.A. Carrion, X. Forns, et M. Ramos-Casals. « Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection ». *Revista Española de Sanidad Penitenciaria* 19, n° 3 (2017): 87-97.
- Hazin, Ribhi, Tarek I. Abu-Rajab Tamimi, Jamil Y. Abuzetun, et Nizar N. Zein. « Recognizing and Treating Cutaneous Signs of Liver Disease ». *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76, n° 10 (octobre 2009): 599-606.
- « Hepatitis C virus - Associated marginal zone lymphoma - PubMed ».
- Inamadar, Arun C, Ragunatha Shivanna, et Balachandra S Ankad. « Necrolytic Acral Erythema: Current Insights ». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 13 (5 avril 2020): 275-81.
- Kollert, Florian, et Benjamin A Fisher. « Equal Rights in Autoimmunity: Is Sjögren's Syndrome Ever 'Secondary'? » *Rheumatology* 59, n° 6 (1 juin 2020): 1218-25.

BIBLIOGRAPHIE

- Kusari, Ayan, et Jusleen Ahluwalia. « Lichen Planus ». *The New England Journal of Medicine* 379, n° 6 (9 août 2018): 567.
- Liu, Zhiyong, et Aichun Chu. « Sjögren's Syndrome and Viral Infections ». *Rheumatology and Therapy* 8, n° 3 (5 juillet 2021): 1051-59.
- Lodi, G, R Pellicano, et M Carrozzo. « Hepatitis C Virus Infection and Lichen Planus: A Systematic Review with Meta-Analysis: Lichen Planus and HCV Infection ». *Oral Diseases* 16, n° 7 (octobre 2010): 601-12.
- Prunoiu, Cristina, E. F. Georgescu, M. Georgescu, et Cristiana Simionescu. « Sjögren's Syndrome Associated with Chronic Hepatitis C - the Benefit of the Antiviral Treatment ». *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie* 49, n° 4 (2008): 557-62.
- Sayiner, Mehmet, Pegah Golabi, Freba Farhat, et Zobair M. Younossi. « Dermatologic Manifestations of Chronic Hepatitis C Infection ». *Clinics in Liver Disease* 21, n° 3 (août 2017): 555-64.

BIBLIOGRAPHIE

- Koulaouzidis, A., S. Bhat, et J. Moschos. « Skin Manifestations of Liver Diseases ». *Annals of Hepatology* 6, n° 3 (septembre 2007): 181-84.
- Singal, Ashwani K. « Porphyria Cutanea Tarda: Recent Update ». *Molecular Genetics and Metabolism* 128, n° 3 (novembre 2019): 271-81.
- Sugai, Susumu. « Hepatitis C Virus and Sjögren's Syndrome ». *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 44, n° 6 (juin 2005): 533-35.
- Tabibian, James H., Meg R. Gerstenblith, Ryan J. Tedford, Jacqueline M. Junkins-Hopkins, et Rachel Abuav. « Necrolytic Acral Erythema as a Cutaneous Marker of Hepatitis C: Report of Two Cases and Review ». *Digestive Diseases and Sciences* 55, n° 10 (octobre 2010): 2735-43.
- Tong, Yun, Ye Kyung Song, et Stephen Tyring. « Resolution of Porphyria Cutanea Tarda in Patients With Hepatitis C Following Ledipasvir-Sofosbuvir Combination Therapy ». *JAMA Dermatology* 152, n° 12 (1 décembre 2016): 1393.

BIBLIOGRAPHIE

- Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV). « Vascularites cryoglobulinémiques ».
- Wang, Yan, Hengli Dou, Guowei Liu, Lili Yu, Shimin Chen, Yan Min, Kanghai Zhao, Xingjuan Wang, et Chengjin Hu. « Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Sjögren or Sicca Syndrome: A Meta-Analysis ». *Microbiology and Immunology* 58, n° 12 (décembre 2014): 675-87.
- Wiznia, L. E., M. E. Laird, et A. G. Franks. « Hepatitis C Virus and Its Cutaneous Manifestations: Treatment in the Direct-Acting Antiviral Era ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 31, n° 8 (août 2017): 1260-70.
- Zaraa1, S. Goettmann2, R. Baran – « Le lichen unguéal : aspects cliniques et prise en charge » - *Images en Dermatologie* • Vol. XI - n° 2 • mars-avril 2018
- M. Chamaillard-Pujol L – « Questions flash : Dermatoses inflammatoires » - *Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* n° 287_Décembre 2019 – Cahier 1