



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Mucinose érythémateuse réticulée, étude rétrospective sur 13 patients.

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2019 à 18h
au Pôle Recherche
Par Camille LEBLAIS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLÉ

Monsieur le Professeur MARC LAMBERT

Monsieur le Docteur Éric AUXENFANTS

Madame le Docteur Aurore LE GUERN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Philippe MODIANO

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

GHICL : Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille

REM : Mucinose érythémateuse réticulée

CHU : Centre hospitalier universitaire

CD : Clusters de Différentiation

UV : Ultraviolets

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNIL : Commission Internationale de l'Informatique et des Libertés

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

n : nombre de patients

IC : Intervalle de Confiance

ET : Écart-Type

Moy : Moyenne

Min : Minimum

Max : Maximum

Q1 : Quartile 1

Q3 : Quartile 3

Méd : Médiane

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

ARAI : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

IPP : Inhibiteur de Pompe à Protons

PAS : Periodic Acid Schiff

IFD : Immunofluorescence Directe

HES : Hématoxyline Éosine Safran

CRP : Protéine C Réactive

LDH : Lactate Déshydrogénase

EPS : Electrophorèse des Protéines Sériques

IgG : Immunoglobuline G

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

LDL : Low Density Lipoprotein

TSH : Thyroid Stimulating Hormon

Mg : Milligramme

Mg/J : Milligramme par jour

NFS : Numération de Formule Sanguine

PAL : Phosphatases ALcalines

GGT : Gamma Globuline T

AAN : Anticorps Anti-Nucléaire

Table des matières

RÉSUMÉ.....	1
ABSTRACT	3
1 ^{ère} Partie : Rappels sur les REM syndromes.....	5
I. Définition	6
II. Epidémiologie.....	6
III. Pathogénèse et histologie	7
IV. Aspect clinique	7
V. Diagnostics différentiels.....	8
VI. Association à d'autres pathologies et facteurs aggravants.....	9
VII. Traitements	9
2 ^{ème} Partie : Article	10
Introduction :	11
Matériel et méthode :	13
Résultats :	15
Discussion :	25
Conclusion :	32
Références bibliographiques.....	34
ANNEXES.....	37

RÉSUMÉ

Contexte : La mucinose érythémateuse réticulée est une pathologie bénigne, rare dont la physiopathologie est mal connue. Elle est peu décrite dans la littérature contribuant à sa méconnaissance. 8 nouveaux cas ont été découverts en 2 ans au GHICL et semblaient différer de ceux décrits dans la littérature, nous amenant à nous y intéresser.

L'objectif principal était de décrire les critères diagnostiques et les facteurs de risque principaux permettant d'orienter le diagnostic de REM syndrome.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique sur les patients atteints de REM syndrome entre 2008 et 2018 dans les services de dermatologie au GHICL et au CHU de Lille. Nous avons recueilli les données anatomocliniques, les antécédents, les données biologiques et les traitements via les dossiers papiers et informatiques.

Résultats : 13 patients ont été identifiés, dont 69% d'hommes avec un âge moyen au début des symptômes de 67 ans. La durée minimale de la pathologie après le diagnostic était de 12,4 mois. Les comorbidités les plus fréquentes étaient les antécédents cardiovasculaires pour 75% des cas. L'aspect érythémato papuleux et réticulé est prédominant chez nos patients avec une atteinte majoritaire médio-thoracique et médiodorsale épargnant les épaules. 92,3% des patients se plaignaient de prurit. Le délai moyen d'évolution de la pathologie avant le diagnostic était de 19,7 mois. Sur nos 13 patients, le diagnostic initial de REM syndrome était évoqué seulement pour 4 patients. Le diagnostic le plus souvent suspecté était un eczéma

pour 38,5% des patients. Sur le plan histologique tous nos patients ont bénéficié d'au moins 1 biopsie évoquant une mucinose dermique compatible avec le diagnostic de REM syndrome. Le nombre moyen de biopsies par patient était de 2,2. L'eczéma était évoqué sur le plan histologique dans 61,5% des cas. Des soins locaux par dermocorticoïdes et émoullients étaient prescrits pour quasiment tous les patients et en l'absence de traitement systémique on notait majoritairement une réponse partielle. 53,8% des patients ont été traités par HYDROXYCHLOROQUINE et une réponse complète était constatée dans 71,4% des cas.

Conclusion : Notre étude met en évidence de nouvelles données concernant le REM syndrome. Le diagnostic est difficile et long et l'analyse histologique doit souvent être réitérée. D'autres séries de cas seraient nécessaires afin de caractériser davantage la pathologie et étayer la littérature.

ABSTRACT

Background: Reticular erythematous mucinosis (REM) is a benign and rare pathology and the pathophysiology is unclear.

Objectives: To describe the main diagnosis criteria and risk factors for guiding the diagnosis of REM.

Method: A multi-center retrospective study of patients with REM syndrome was conducted between 2008 and 2018 in two dermatology departments in Lille, France. We collected anatomoclinical data, medical background, biological data and treatments from paper and computer records.

Results: 13 patients were identified. 69% were men. The average age at the onset of symptoms was 67 years. The minimum duration of the pathology after diagnosis was 12.4 months. The most common comorbidity was a history of cardiovascular disease, in 75% of cases. The erythematous papular aspect and reticular pattern were predominant. The majority of patients were affected on the chest and upper back, and the shoulders were untouched. 92.3% of our patients had pruritus. The average duration of the disease before the diagnosis was 19.7 months. Only 4 patients were initially diagnosed with REM syndrome. The most common diagnosis was eczema, in 38.5% of case. All of our patients received at least 1 skin biopsy compatible with the diagnosis of REM. The average number of biopsies per patient was 2.2. The most common suspected histological diagnosis was eczema in 61.5% of cases. Dermocorticoids and emollients was prescribed for almost all patients, and in the absence of systemic treatment a partial response was mostly observed. 53.8% of

patients were treated with HYDROXYCHLOROQUINE and a complete response was observed in 71.4% of cases.

Conclusion: Our study highlights new data regarding REM. The diagnosis is difficult and histological analysis often needs to be repeated. Further sets of cases would be needed to further characterize the pathology and complete the literature.

1^{ère} Partie :

Rappels sur les REM syndromes

I. Définition

La mucinose érythémateuse réticulée (REM) est une pathologie bénigne, rare qui s'intègre dans le groupe des mucinoses cutanées primaires. Elle a été décrite pour la première fois en 1974 par Steigleder et al. (1)

Cette entité a été décrite après avoir mis en évidence des symptômes similaires chez quatre patients qui présentaient une dermatose de distribution inhabituelle.

La pathologie semble toucher préférentiellement les femmes d'âge moyen avec un sexe ratio de 2:1 (2) (3)

En l'absence de prise en charge, la guérison spontanée est possible mais la pathologie persiste souvent plusieurs années et est responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients.

II. Epidémiologie

Il s'agit d'une pathologie rare mais sa prévalence est inconnue à ce jour. La littérature ne traite pratiquement que de cas cliniques isolés. Seules trois séries ont été décrites dans la littérature dont la plus importante traite de 25 patients. (2) Une revue systémique de la littérature (4) répertorie 53 cas de REM syndromes, rapporte une prédominance féminine (60%) avec 2 pics de fréquence vers 30 et 50 ans. La pathologie a été décrite dans de nombreux pays à travers le monde mais semble épargner les patients ayant un phototype foncé.

III. Pathogénèse et histologie

La physiopathologie est mal connue. La pathologie se caractérise par un dépôt de mucine dans le derme superficiel et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire avec un rapport CD4/CD8 élevé. (5) L'immunofluorescence directe est généralement négative. L'augmentation de la mucine serait due à une augmentation dans la peau des sujets atteints de la teneur en glycosaminoglycanes en particulier l'acide hyaluronique produit par les fibroblastes. (6) (7)

IV. Aspect clinique

Les patients présentent des lésions érythémateuses, réticulées, à marges irrégulières avec parfois présence de papules touchant la poitrine et la région médio-dorsale. (8) Le visage et les extrémités ne sont généralement pas atteints. Après une période d'extension précoce, on observe une stabilité des lésions qui peuvent persister pendant de nombreuses années en l'absence de traitement et parfois disparaître spontanément. Il peut exister un prurit, mais il est inconstamment décrit dans la littérature.



Figure 1 : Lésions érythémateuses, maculopapuleuses, légèrement réticulées de la région médio dorsale chez une patiente atteinte de REM syndrome (Service de dermatologie du GHICL)

V. Diagnostics différentiels

La pathologie est souvent confondue avec le lupus tumidus, que ce soit sur le plan clinique, histologique ou thérapeutique. (5)

On peut également la confondre avec une dermatite séborrhéique, un pityriasis versicolor ou une papillomatose confluyente et réticulée de Gougerot et Carteaud.

Il faut également penser aux autres mucinoses tel que le scléromyxoedème ou la mucinose papuleuse. Enfin l'infiltration lymphocytaire de Jessner (9) et le mycosis fongoïde (10) peuvent avoir une présentation clinique initiale superposable à celle du REM syndrome.

VI. Association à d'autres pathologies et facteurs aggravants

Cette pathologie a été exceptionnellement associée à des pathologies systémiques telles que le lupus érythémateux systémique (11) ou encore certaines hémopathies (12), (4). Des cas de REM syndrome associés au VIH ont également été décrits (13), (14). De façon plus anecdotique, il a été décrit dans la littérature un cas de REM syndrome associé à une polyneuropathie périphérique (15).

L'exposition solaire (16) et les contraceptifs oraux (17) ont parfois été décrits comme facteurs aggravants.

VII. Traitements

Les antipaludéens de synthèse semblent être le traitement de choix avec une réponse efficace généralement en quelques mois. (3) En revanche la pathologie ne répond généralement pas aux dermocorticoïdes.

Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus , pimécrolimus), (18), (19) les UVA 1, (20) les UVB (21) et le laser à colorant pulsé (22) semblent être des traitements prometteurs en cas de résistance ou de contre-indication aux antipaludéens de synthèse.

Des récurrences peuvent être observées à l'arrêt des traitements et une évolution spontanément favorable en l'absence de traitement est possible.

2^{ème} Partie :

Article

Mucinoase érythémateuse réticulée, étude rétrospective sur 13 patients.

Introduction :

La mucinose érythémateuse réticulée (REM) est une pathologie bénigne, rare qui s'intègre dans le groupe des mucinoses cutanées primaires. Elle a été décrite pour la première fois en 1974 par Steigleder et al. (1)

En l'absence de prise en charge, la guérison spontanée est possible mais la pathologie persiste souvent plusieurs années, et est responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients.

Le REM syndrome est généralement résistant aux dermocorticoïdes comme décrit par Steigleder. Les antipaludéens de synthèse apparaissent alors comme le traitement de choix (3)

La physiopathologie est mal connue comme les critères diagnostiques, les facteurs de risque ou les associations à d'autres pathologies.

Selon la littérature, la pathologie semble toucher préférentiellement des femmes d'âge moyen. (4) L'exposition solaire, les contraceptifs oraux, les infections virales et les désordres immunologiques ont été décrits comme facteurs de risque ou aggravants. Des associations à des pathologies systémiques ont été rapportées comme le lupus ou des hémopathies. (11), (12)

Sa relation avec le lupus tumidus a notamment fait l'objet de controverse. Cependant Cinotti et al ont réalisé une étude comparant des cas de REM et de lupus tumidus, permettant de mettre en évidence une distinction sur le plan histologique. (5)

Quelques séries de cas ont été publiées, mais la plupart des articles ont traité le plus souvent de cas uniques. La littérature reste donc assez pauvre sur le sujet contribuant à la méconnaissance de cette pathologie.

Entre 2016 et 2018, 8 nouveaux cas de REM syndrome ont été diagnostiqués à l'hôpital saint Vincent de Paul du groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille (GHICL). Ces patients ne correspondaient pas exactement aux profils décrits dans la littérature. Il s'agissait surtout d'hommes, la plupart étaient traités pour un eczéma qui résistait aux dermocorticoïdes.

Devant ces premières constatations étonnantes, il nous a semblé intéressant de répertorier de manière rétrospective, sur une période de 10 ans, les cas de REM du GHICL et du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille afin d'en étudier les caractéristiques et de les comparer à la littérature.

L'objectif principal était de décrire les critères diagnostiques et les facteurs de risque principaux permettant d'orienter le diagnostic de REM syndrome.

Nos objectifs secondaires analysaient le diagnostic initial suspecté, le temps entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, la durée moyenne d'évolution, les traitements proposés chez ces patients et la réponse à ces traitements

Matériel et méthode :

Patients :

Une étude rétrospective, observationnelle et descriptive a été menée sur 13 patients. Nous avons inclus les patients pour lesquels le diagnostic de REM syndrome a été posé entre 2008 et 2018 au GHICL et au CHU de Lille. Les patients ont été répertoriés à partir des codes selon la CIM-10 et grâce aux résultats histologiques. Pour inclure les patients, le diagnostic devait être mentionné dans les courriers de consultation ou d'hospitalisation et les patients devaient avoir bénéficié d'une biopsie cutanée compatible avec le diagnostic de REM syndrome.

Recueil des données :

Les données ont été recueillies par analyse des dossiers papiers et informatisés du GHICL et du CHU de Lille. Les caractéristiques suivantes ont été analysées : âge, sexe, antécédents, hypothèses initiales, traitement, évolution, caractéristiques histopathologiques, consommation de tabac, alcool, morphologie et localisation des lésions cutanées, biologie.

Analyse statistique :

L'analyse statistique est principalement descriptive. Nous avons calculé les moyennes, écarts-types, médianes et intervalles interquartiles pour les variables discrètes et quantitatives, et les effectifs et fréquences pour les variables qualitatives.

Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés selon la méthode de Wilson pour les variables qualitatives, et par bootstrap pour les variables continues et discrètes

(méthode du percentile ; intervalle de confiance sur la moyenne pour les variables continues, et sur la médiane pour les variables discrètes).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.4.2). L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL.

Ethique :

Le protocole descriptif de l'étude a été validé par un comité interne d'éthique de la recherche clinique au sein du GHICL. Les données ont été anonymisées. Une déclaration auprès de la CNIL a été réalisée et les patients étaient informés de l'utilisation de leurs données et pouvaient s'y opposer.

Résultats :

Caractéristiques sociodémographiques, comorbidités et traitements au long cours :

Dans notre étude 13 patients ayant un diagnostic clinique et histologique compatible avec un REM syndrome ont été identifiés entre 2008 et 2018. Les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités sont résumées dans le tableau 1. Il s'agissait de 9 hommes et 4 femmes dont l'âge moyen au début des symptômes était de 67 ans +/- 13,7 (extrêmes de 38 ans à 86 ans). La durée minimale moyenne de la maladie après le diagnostic était de 12,4 mois +/- 11,6 mois et correspondait à la durée de suivi des patients. (Tableau 2)

4 patients ont été perdus de vue au cours du suivi (30,8%)

Les comorbidités les plus fréquentes étaient les antécédents cardiovasculaires (75%) avec une hypertension artérielle pour 6 patients (50%), une artérite oblitérante des membres inférieurs pour 2 patients, une cardiopathie ischémique et un AVC chez un patient et une cardiopathie ischémique seule pour un autre patient. Les néoplasies se trouvent en deuxième position (33,3%). Une dysthyroïdie a été mise en évidence chez 3 patients et 1 seul patient présentait un antécédent de maladie auto-immune, il s'agissait d'un syndrome de Gougerot Sjögren.

Une intoxication tabagique, active ou sevrée a été mise évidence chez 50% de nos patients et pour tous les patients ayant un poids renseigné, il était constaté un surpoids.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques, comorbidités et traitements au long court.					
		n	Effectif (%)	IC (95%)	
Centre	GHICL	13	12 (92,3%)	66,7	98,6
	CHU		1 (7,7%)	1,4	33,3
Sexe masculin		13	9 (69,2%)	42,4	87,3
Antécédents personnels	Cardiovasculaire	12	9 (75%)	46,8	91,1
	Néoplasie	12	4 (33,3%)	13,8	60,9
	Néoplasie mammaire	4 (femmes)	1 (25%)	4,6	69,9
	Néoplasie rectale	12	1 (8,3)	1,5	35,4
	Néoplasie thyroïdienne	12	1 (8,3)	1,5	35,4
	Cholangiocarcinome	12	1 (8,3)	1,5	35,4
	Néoplasie gastrique	12	1 (8,3)	1,5	35,4
	Endométriose	4 (femmes)	1 (25%)	4,6	69,9
	Dysthyroïdie	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Hypertrophie bénigne de prostate	8 (hommes)	2 (25%)	7,1	59,1
	Autres dermatoses	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Diabète de type 2	12	2 (16,7%)	4,1	44,8
	Hématologiques	12	2 (16,7%)	4,1	44,8
	Fibromyalgie	12	1 (8,3)	1,5	35,4
	Maladie auto-immune	12	1 (8,3)	1,5	35,4
	Rhumatisme inflammatoire	12	1 (8,3)	1,5	35,4
Antécédents personnels autres dermatoses	Urticaire	3	1 (33,3%)	6,1	79,2
	Folliculite		1 (33,3%)	6,1	79,2
	Gale		1 (33,3%)	6,1	79,2
Tabagisme		12	6 (50%)	25,4	74,6
	Tabagisme actif	6	3 (50%)	18,8	81,2
	Tabagisme sévère		3 (50%)	18,8	81,2
Intoxication éthylique		12	1 (8,3)	1,5	35,4
Surpoids		10	10 (100%)	72,2	100
Traitements	IEC/ARAI	12	7 (58,3%)	32	80,7
	Benzodiazépines	12	3 (25%)	8,9	53,2
	IPP	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Lévothyrox	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Béta bloquants	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Inhibiteurs calciques	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Diurétiques thiazidiques	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Antiagrégants plaquettaires	12	3 (25%)	8,9	53,2
	Metformine	12	2 (16,7%)	4,7	44,8
	Statines	12	2 (16,7%)	4,7	44,8
	Allopurinol	12	2 (16,7%)	4,7	44,8

Tableau 2 : Durée minimale de la maladie				
	n	Moy +/- ET	Méd (Q1-Q3)	Min- Max
Durée minimale de la maladie en mois	13	12,4 +/- 11,6	9 (7-14)	3-48

Caractéristiques cliniques :

Les caractéristiques cliniques des patients REM sont résumés dans le tableau 3.

L'aspect érythémato papuleux et réticulé est prédominant chez nos patients avec une atteinte majoritaire médio-thoracique et médiodorsale épargnant les épaules. (Figure 2) 92,3% des patients se plaignaient de prurit.



Figure 2 : Aspect clinique de REM syndrome : a) Lésions maculo-papuleuses érythémateuses atteignant la poitrine, b) et la région médio-dorsale. Épargne des épaules. (Service de dermatologie du GHICL)

Nous n'avons pas retrouvé de lien avec l'exposition solaire dans les données à part pour un patient qui notait une amélioration pendant les périodes estivales.

6 patients ont vu leurs symptômes débiter entre le printemps et l'été et 4 entre l'automne et l'hiver mais ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion quant à la présence d'une éventuelle photosensibilité.

Tableau 3. Caractéristiques cliniques					
		n	Effectif (%)	IC (95%)	
Aspect clinique	Erythémato papuleux	13	9 (69,2)	42,4	87,3
	Aspect réticulé	11	7 (63,6%)	35,4	84,8
	Aspect eczématiforme	13	8 (61,5%)	35,5	82,3
	Aspect lichénifié	13	3 (23,1%)	8,2	50,3
	Aspect pseudo-urticarien	13	2 (15,4%)	4,3	42,2
	Lésions annulaires	13	1 (7,7%)	1,4	33,3
Localisation	Atteinte de la poitrine	13	11 (84,6%)	57,8	95,7
	Atteinte de la partie médio-dorsale supérieure	12	9 (75%)	46,8	91,1
	Epaules épargnées	11	8 (72,7%)	43,4	90,3
	Atteinte des membres	12	8 (66,7%)	39,1	86,2
	Atteinte cervicale	12	5 (41,7%)	19,3	68
	Atteinte de la partie inférieure du tronc	12	4 (33,3%)	13,8	60,9
	Atteinte du visage	13	2 (15,4%)	4,3	42,2
Prurit		13	12 (92,3%)	66,7	98,6
Sensation de cuisson		13	2 (15,4%)	4,3	42,2
Adénopathies		5	1 (20%)	3,6	62,4
Saison d'apparition	Printemps	10	3 (30%)	10,8	60,3
	Eté		3 (30%)	10,8	60,3
	Automne		2 (20%)	5,7	51
	Hiver		2 (20%)	5,7	51

Clinique et histopathologie :

Le délai moyen d'évolution de la pathologie avant le diagnostic était de 19,7 mois +/- 31,7 mois avec un minimum de 3 mois et un maximum de 10 ans pour une patiente.

Sur l'ensemble de notre population, le REM syndrome était évoqué initialement (avant confirmation histologique) uniquement chez 4 patients. Le diagnostic le plus souvent suspecté était un eczéma pour 38,5% des patients.

Les autres diagnostics évoqués par ordre de fréquence étaient la pemphigoïde pré bulleuse (31%), le lupus (31%), le mycosis fongoïde (15%), une toxidermie (15%), la gale (15%), le scléroedème de Buschke (8%), un scléromyxoedème (8%), de l'urticaire (8%), du prurigo (8%) et une mastocytose (8%).

Pour 7 patients le diagnostic a été évoqué devant une résistance aux dermocorticoïdes et une histologie compatible et pour 2 autres patients le diagnostic a été évoqué après résultats histologiques seuls.

Le dossier d'un patient a été discuté en réunion de confrontation anatomo-clinique avant de conclure au diagnostic de REM syndrome et un autre patient a bénéficié d'une relecture anathomopathologique.

Sur le plan histologique tous nos patients ont bénéficié d'au moins 1 biopsie évoquant une mucinose dermique compatible avec le diagnostic de REM syndrome. Le nombre moyen de biopsies par patient était de 2,2 +/- 1,5 avec un maximum de 6 biopsies pour un patient.

Les autres diagnostics histologiques évoqués étaient par ordre de fréquence, eczéma (61,5%), dermite de contact (38,5%), toxidermie (15,4%) et scéromyxoedème (7,7%)

Tableau 4. Caractéristiques anatomopathologiques					
		n	Effectif (%)	IC (95%)	
Dépôt de mucine dans le derme superficiel (bleu alcian)		13	13 (100%)	77,2	100
Infiltrat inflammatoire péri-vasculaire lymphocytaire			13 (100%)	77,2	100
Spongiose			5 (48,5%)	17,7	64,5
Epiderme sain			5 (38,5%)	17,7	64,5
Hyperkératose			4 (30,8%)	12,7	57,6
Infiltrat d'éosinophiles			4 (30,8%)	12,7	57,6
Parakératose			3 (23,1%)	8,2	50,3
Acanthose			2 (15,4%)	4,3	42,2
Nécrose kératinocytaire			1 (7,7%)	1,4	33,3
Coloration PAS			0 (0%)	0	22,8
IFD négative		10	10 (100%)	72,2	100
Immunohistochimie	Majorité de lymphocytes TCD8+	7	3 (42,9%)	15,8	75
	Majorité de lymphocytes TCD4+		2 (28,6%)	8,2	64,1

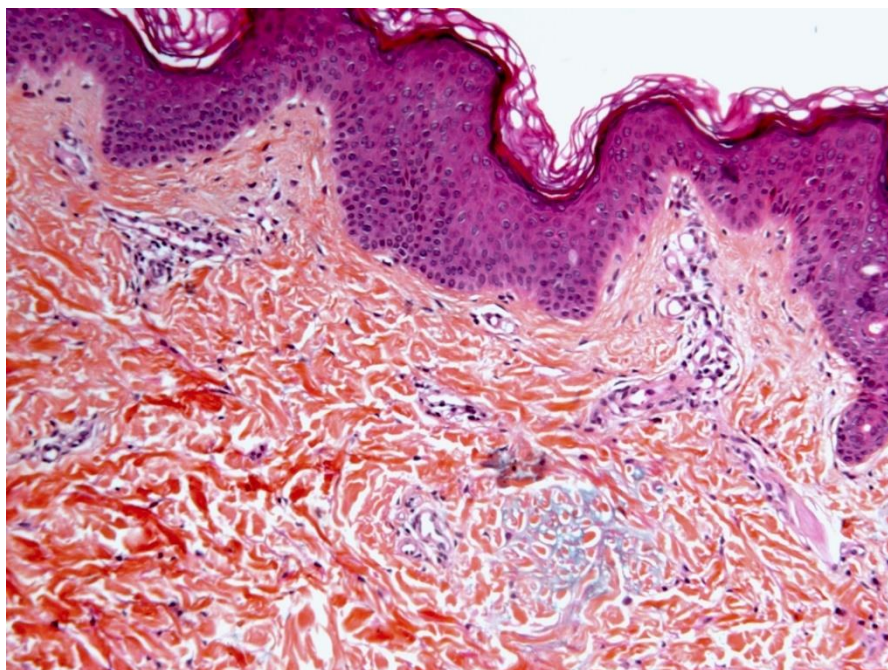


Figure 3 : Infiltrat lymphocytaire péri vasculaire avec dépôts de mucine dans le derme superficiel. (HES X200) (Service d'anatomopathologie du GHICL)

Biologie :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique plus ou moins exhaustif.

Nous constatons une éosinophilie chez 5 patients, une lymphopénie chez 5 patients, une hyperleucocytose pour 1 patient.

La CRP était augmentée pour 1 patient.

3 patients présentaient une anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques.

Une dénutrition était constatée chez 2 de nos patients.

Les sérologies VIH, VHB, VHC étaient négatives pour les 10 patients chez qui elles avaient été explorées sauf pour un patient qui présentait une infection ancienne pour le VHB.

2 patients présentaient une anomalie de la TSH et 1 seul patient avait des anticorps anti nucléaires positifs.

Tableau 5. Caractéristiques biologiques					
		n	Effectif (%)	IC (95%)	
Leucocytes	Leucocytose	13	1 (7,7%)	1,4	33,3
	Normaux		12 (92,3%)	66,7	98,6
	Leucopénie		0 (0%)	0	22,8
Polynucléaires neutrophiles	Augmentés	10	0 (0%)	0	27,8
	Normaux		10 (100%)	72,2	100
	Neutropénie		0 (0%)	0	27,8
Lymphocytes	Lymphocytose		0 (0%)	0	22,8
	Normaux		8 (61,6%)	35,5	82,3
	Lymphopénie		5 (38,4%)	17,7	64,5
Eosinophiles		12	5 (41,7%)	19,3	68
Hémoglobines normale		13	13 (100%)	77,2	100
Plaquettes	Thrombocytose	13	1 (7,7%)	1,4	33,3
	Normales		11 (84,6%)	57,8	95,7
	Thrombopénie		1 (7,7%)	1,4	33,3
Ionogramme sanguin	Normal	9	8 (88,9%)	56,5	98
	Perturbé : hyponatrémie		1 (11,1%)	2	43,5
Créatinine augmentée		11	1 (9%)	1,6	37,7
Cytolyse hépatique		11	1 (9%)	1,6	37,7
Cholestase		10	1 (10%)	1,8	40,4
CRP augmentée		12	1 (8,3%)	1,5	35,4

Carence en fer		6	0 (0%)	0	39
Carence en vitamine D		7	5 (71,4%)	35,9	91,8
LDH augmentés		6	2 (33,3%)	9,7	70
Béta 2 microglobuline augmentée		2	1 (50%)	9,5	90,5
EPS perturbée		12	3 (25%)	8,9	53,2
	Augmentation des alpha 2 globulines	3	1 (33,3%)	6,1	79,2
	Immunoglobuline monoclonale IgG kappa		1 (33,3%)	6,1	79,2
	Hypogammaglobulinémie		1 (33,3%)	6,1	79,2
Hypoalbuminémie		7	2 (28,6%)	8,2	64,1
Recherche de cellules de Sézary 3 jours de suite		2	0 (0%)	0	65,8
Sérologie VIH positive		10	0 (0%)	0	27,8
Sérologie VHB positive		10	1 (10%)	1,8	40,4
Sérologie VHC positive		10	0 (0%)	0	27,8
Triglycérides augmentés		5	1 (20%)	3,6	62,4
Cholestérol total augmenté		5	2 (40%)	11,8	76,9
LDL cholestérol augmenté		5	2 (40%)	11,8	76,9
TSH anormale		10	2 (20%)	5,7	51,0
Anticorps anti nucléaires positifs		5	1 (20%)	3,6	62,4

Traitements :

La quasi-totalité de nos patients ont bénéficié d'un traitement topique (12 patients sur 13).

Le traitement topique le plus utilisé était les dermocorticoïdes pour 12 patients (92,3%) et les émoullients pour 11 patients (84,6%).

Des antihistaminiques ont été prescrits chez 7 patients (53,8%).

Un traitement systémique par HYDROXYCHLOROQUINE a été prescrit chez 9 patients (69,2%) mais 2 patients ne l'ont finalement pas pris. Sur nos 7 patients traités par HYDROXYCHLOROQUINE, 5 patients étaient traités de manière concomitante par des dermocorticoïdes.

Les 6 autres patients qui n'ont pas bénéficié de l'HYDROXYCHLOROQUINE ont poursuivi les soins locaux, soit par dermocorticoïdes seuls, soit dermocorticoïdes et émoullients. Pour 3 patients, des anti histaminiques étaient associés et 2 patients avaient une supplémentation en zinc.

Chez ces patients, 2 réponses complètes ont été obtenues (33,3%), 3 réponses partielles ont été observées (50%) et 1 patient n'a pas obtenu d'amélioration (16,7%).

Chez ces 6 patients, la durée minimale des soins locaux était de 38 +/- 63,8 mois avec un minimum de 7 mois et un maximum évalué à 168 mois pour une patiente.

Chez nos 7 patients traités par HYDROXYCHLOROQUINE, une réponse complète a été observée pour 5 patients (71,4%), une réponse partielle pour 1 patient (14,3%) et une absence de réponse pour 1 patient (14,3%). Ce patient a ensuite été traité par

DISULONE pendant 3 mois. Il n'a pas été constaté d'amélioration et il a été perdu de vue par la suite.

La dose d'HYDROXYCHLOROQUINE était de 200 mg par jour pour 3 patients. Parmi eux, 1 patient a bénéficié d'une augmentation progressive de dose jusqu'à 400 mg devant une amélioration partielle des lésions à 200 mg/J. Ce patient a ensuite été perdu de vue, nous avons donc retenu une réponse partielle pour ce patient.

3 autres patients ont été traités d'emblée à 400 mg par jour et la dose est inconnue pour 1 patient (il s'agit du patient pour lequel il a été constaté une absence de réponse).

Il a été observé une récurrence quelques semaines après l'arrêt du traitement pour 1 patient (14,3%), l'HYDROXYCHLOROQUINE a donc été reprise (à la même dose, soit 200 mg/J) permettant une réponse complète.

La durée minimale moyenne de traitement par HYDROXYCHLOROQUINE était de 6,1 +/- 3,75 mois avec un minimum de 1 mois et un maximum de 10 mois.

Tableau 6. Traitements prescrits après le diagnostic					
		n	Effectif (%)	IC (95%)	
HYDROXYCHLOROQUINE	Prescrit	13	9 (69,2%)	42.4	87.3
	Pris / prescrit	9	7 (77,8%)	45.3	93.7
	Pris / total	13	7 (53,8%)	29.1	76.8
Dermocorticoïdes		13	12 (92,3%)	66.7	98.6
Emollients		13	11 (84,6%)	57.8	95.7
Antihistaminiques		13	7 (53,8%)	29.1	76.8
Zinc		13	4 (30,8%)	12.7	57.6
DISULONE		13	1 (7,7%)	1.4	33.3
Photothérapie		13	2 (15,4%)	4.3	42.2
PROTOPIC		13	1 (7,7%)	1.4	33.3

Discussion :

Notre étude est la deuxième plus grosse série de cas de REM syndrome après celle de Rongioletti et al (2).

Age et sexe :

Dans notre étude nous avons noté une prédominance masculine du REM syndrome et un âge moyen de survenue de la maladie de 67 ans. Nous notons un pic de fréquence entre 70 et 80 ans (6 patients sur 13, soit 45,2%). Dans la littérature le REM syndrome semble être prédominant chez les femmes d'âge moyen. Rongioletti et al (2) ont étudié une série de 25 cas de REM syndrome, 64% étaient des femmes avec un âge moyen de 45 ans. Une revue systématique étudiant 53 cas de REM syndrome, retrouvait 62% de femmes avec 2 pics de fréquence pour la trentaine et la cinquantaine. (4) En revanche dans la majorité des rapports de cas de pays asiatiques, les patients sont de sexe masculin. (6), (23), (7), (24), (25), (26).

Par ailleurs on constate une grande disparité entre les 2 centres. 1 seul patient a été diagnostiqué au CHU de Lille contre 12 au GHICL.

Nous avons remarqué que la plupart des patients diagnostiqués au GHICL l'ont été à partir de 2012 avec un pic à partir de 2016 (8 patients entre 2016 et 2018).

Probablement que la pathologie a été plus fréquemment recherchée dès l'instant où l'on a commencé à la diagnostiquer et de ce fait nous pensons qu'il est possible que certains de nos patients aient pu être surdiagnostiqués.

Comorbidités :

Dans notre étude, 3 patients sur 4 ont des antécédents cardiovasculaires dont le plus important est représenté par l'hypertension artérielle traitée par IEC ou ARA II. Dans la littérature, aucun lien n'a été clairement défini entre le REM syndrome et les antécédents cardiovasculaires, le tabagisme ou le surpoids. Cependant, Kreuter et al (3) avaient déjà observé une prédominance de fumeurs (91%) dans leur série de 11 patients. Rongioletti et al (2) comptaient, sur 25 patients, 4 hypertensions et 1 patient diabétique. Enfin nous n'avons pas retrouvé d'étude sur le poids dans la littérature. Dans notre série ces observations pourraient s'expliquer par une majorité de patients âgés et de sexe masculin.

Des cas de REM syndrome associés à des cancers notamment du sein (27) ou du poumon (28) ont été décrits, mais il s'agit la plupart du temps de cas unique ne permettant pas de conclure quant à un lien de causalité. Braddock et al (29) ont essayé de comprendre cette possible association et ont remarqué une diminution de l'activité des cellules NK chez les patients atteints de REM syndrome pouvant expliquer l'apparition plus fréquente de néoplasies chez ces patients. Nos 4 patients étaient en rémission de leur cancer lors de la survenue du REM syndrome, cela ne va donc pas dans le sens de cette hypothèse et écarte également la suspicion d'un éventuel syndrome paranéoplasique.

Par ailleurs, comme cela a déjà été décrit, nous retrouvons dans notre série :

Des cas de dysthyroïdies (2 hypothyroïdies et un cancer de la thyroïde opéré responsable d'une hypothyroïdie séquellaire) ce qui est plus élevé que dans la population générale, (entre 1,9 et 3,3%).

Un patient avait un antécédent de pathologie auto-immune et nous rapportons des cas d'hémopathies avec une dysglobulinémie monoclonale et une thrombopénie.

En revanche, aucun cas de VIH n'a été observé dans notre série malgré la suggestion d'une association potentielle décrite dans la littérature. (13) (14)

Photosensibilité :

Comme dit précédemment nous n'avons pas mis en évidence de photosensibilité chez nos patients, au contraire, un patient se disait amélioré en période estivale. La photosensibilité a été décrite chez plusieurs cas dans la littérature. Des phototests ont été réalisés chez plusieurs patients qui se plaignaient d'exacerbation des symptômes après exposition au soleil. Les investigations photobiologiques ont généralement été infructueuses mais il a parfois été observé des réactions cutanées anormales après irradiation UVA en cabine (16), ou persistance d'un érythème plusieurs semaines après irradiation UVB. (3) (30), (31).

Fait intéressant, à contrario des cas de REM syndrome ont été améliorés après irradiation par UVA et UVB, ces traitements ont donc été décrits comme une alternative en cas de contre-indication à l'HYDROXYCHLOROQUINE. (32), (20), (21).

La photosensibilité dans les REM syndrome a souvent amené à le confondre avec le lupus tumidus. Cette controverse a conduit à la réalisation d'une étude comparant 25 cas des 2 pathologies et a permis de mettre en évidence des différences sur le plan histologique justifiant la distinction des 2 maladies (5).

Influence hormonale :

Un lien entre REM syndrome et facteurs hormonaux a été suggéré dans la littérature, tel que les règles, la grossesse ou la pilule contraceptive. (17)

Nous avons peu de données concernant une possible influence hormonale. D'une part notre étude ne compte que 4 femmes et nous n'avons pas de données sur les antécédents gynécologiques de 3 patientes.

Une patiente a un antécédent d'endométriose et de ménopause précoce à l'âge de 40 ans pour laquelle elle a bénéficié d'un traitement hormonal substitutif pendant 10 ans. La patiente n'était plus sous traitement quand les symptômes ont commencé éliminant ainsi la possibilité d'une influence hormonale sur la pathologie.

Anatomopathologie :

Sur le plan histologique, nous avons observé un dépôt de mucine dans le derme superficiel associé à un infiltrat inflammatoire périvasculaire lymphocytaire chez tous nos patients. Ces critères anatomopathologiques ont bien été définis lors de la découverte de la pathologie et semblent nécessaires pour évoquer le diagnostic. (1), (8). Chez nos patients, l'infiltrat lymphocytaire est composé de façon un peu plus importante de lymphocytes TCD8+ alors qu'il semblerait d'après la littérature que l'infiltrat de lymphocytes TCD4+ soit majoritaire dans le REM syndrome (5). Cette différence peut s'expliquer par le nombre important de données manquantes. Dans notre étude l'immunofluorescence directe est négative pour l'ensemble des patients chez qui elle a été recherchée (77%), ce qui est en accord avec la littérature même si des cas d'immunofluorescence directe positifs ont été décrits. (33), (34), (35)

Un nombre moyen de 2,2 biopsies +/- 1,5 était nécessaire pour poser le diagnostic avec des extrêmes allant de 1 à 6 biopsies pour un patient. Le délai moyen pour poser

le diagnostic était de 19,7 mois, ce qui est un peu plus important que dans l'étude de Rongioletti et al, avec un délai moyen de 14,5 mois. (2). Il faut donc retenir que la pathologie est difficile à diagnostiquer et qu'il est souvent nécessaire de réitérer les biopsies cutanées, et notamment spécifier la suspicion diagnostique sur le bon histologique pour orienter l'anatomopathologiste. Cela a été le cas pour 10 de nos patients.

Clinique et thérapeutique :

Comme les cas de la littérature, nos patients présentent majoritairement une atteinte médio-thoracique et médio-dorsale d'aspect réticulé, ce qui caractérise la pathologie. Cependant certains de nos patients ne présentaient pas ce signe clinique. Un aspect érythémato-papuleux et eczématiforme a été souvent décrit, raison pour laquelle le diagnostic d'eczéma a parfois été proposé initialement. Finalement le diagnostic de REM syndrome a été retenu soit après résultats anatomopathologiques soit devant une résistance aux dermocorticoïdes.

Nous avons également observé un prurit pour 92,3% de nos patients. Ce chiffre est supérieur à ce qui est décrit dans la littérature. Dans la revue systémique, 6 cas de prurit ont été rapportés sur les 53 cas, mais le symptôme n'a pas été recherché de manière spécifique chez tous les patients. (4)

Un traitement par HYDROXYCHLOROQUINE a été prescrit chez 9 de nos patients mais finalement 2 patients n'ont pas souhaité le prendre pour des raisons qui nous sont inconnues. Pour un de ces patients, les symptômes ont fini par disparaître sous dermocorticoïdes forts. La pathologie aura duré 10 mois.

Pour l'autre patient, les symptômes persistent toujours à l'heure actuelle mais il semble s'en être accommodé. La pathologie dure ainsi depuis 14 ans.

Pour nos 7 autres patients, comme décrit dans la littérature, (3) le traitement par HYDROXYCHLOROQUINE s'est avéré efficace avec un taux de rémission complète à 71,4%.

Pour les 4 derniers patients pour lesquels l'HYDROXYCHLOROQUINE n'a pas été prescrit, 1 patient a vu ses lésions s'améliorer sous soins locaux initialement, raison pour laquelle l'HYDROXYCHLOROQUINE n'a pas été prescrit d'emblée. Il présente actuellement une récurrence. 2 patients se sont améliorés sous dermocorticoïdes et 1 patient a été perdu de vue.

Le REM syndrome est habituellement résistant aux dermocorticoïdes. Il s'agit d'ailleurs d'un des signes en faveur du diagnostic.

Face à ces constatations, nous restons donc prudents quant à la certitude diagnostique chez certains de nos patients pour lesquels la clinique n'est pas typique et ceux qui ont noté une amélioration sous dermocorticoïdes même si l'on sait que le REM syndrome peut évoluer favorablement spontanément.

Il est possible que l'histologie ait pu influencer le diagnostic chez ces patients qui présentaient une éruption cutanée atypique difficile à caractériser. Le manque de critères diagnostiques fiables du REM syndrome peut également être responsable de confusion dans l'orientation diagnostique.

Forces et limites :

Les principales forces de notre étude sont son caractère multicentrique et son intérêt pour une pathologie rare et peu décrite dans la littérature.

Les principales limites sont son caractère rétrospectif, son effectif faible, même si nous avons réalisé la deuxième plus grosse série de cas de REM syndrome, cela reste difficile de porter des conclusions sur 13 patients. En effet il serait intéressant de colliger toutes les données de plus de centres pour obtenir une plus grosse cohorte et ainsi enrichir la littérature. Et enfin l'incertitude diagnostique chez certains de nos patients.

Conclusion :

Le REM syndrome est une pathologie rare, peu décrite dans la littérature. Il semble exister une prédominance chez les femmes d'âge moyen mais notre étude incite à rechercher la pathologie également chez les hommes d'âge mûr. Nous avons pu observer une prédominance d'antécédents cardiovasculaires chez nos patients, ce qui n'a pas été décrit jusqu'à présent.

La pathologie est de diagnostic difficile responsable d'une errance diagnostique et d'un retard de prise en charge. Presque 20 mois sont nécessaires pour le redresser. Les critères diagnostiques à retenir semblent être, l'atteinte médio-dorsale et médio-thoracique avec souvent une épargne des épaules, l'aspect réticulé de l'éruption cutanée. Les caractères papuleux et eczématiforme ne doivent pas être des critères d'exclusion comme nous avons pu le constater, tout comme le prurit, bien au contraire. La pathologie est chronique. La résistance aux dermocorticoïdes doit orienter le praticien notamment chez les patients étiquetés « eczéma » tout en faisant attention à ne pas méconnaître une inobservance. L'association à des pathologies systémiques doit être connue même si elle est rare et au moindre doute des explorations complémentaires devront être réalisées, notamment la recherche d'hémopathies. Une photosensibilité a été décrite et doit être recherchée mais n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic.

La biopsie cutanée est nécessaire au diagnostic et doit être répétée si besoin à la recherche de mucine dans le derme superficiel. L'anatomopathologiste doit être guidé car ces dépôts peuvent parfois être discrets.

Enfin l'HYDROXYCHLOROQUINE est décrit comme le traitement de choix, ce qui est conforté par nos résultats.

La réalisation d'études avec un effectif plus important semble nécessaire afin de caractériser davantage la pathologie et faciliter son diagnostic.

Références bibliographiques

1. Steigleder GK, Gartmann H, Linker U. REM syndrome: reticular erythematous mucinosis (round-cell erythematosis), a new entity? *Br J Dermatol.* août 1974;91(2):191-9.
2. Rongioletti F, Merlo V, Riva S, Cozzani E, Cinotti E, Ghigliotti G, et al. Reticular erythematous mucinosis: a review of patients' characteristics, associated conditions, therapy and outcome in 25 cases. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1207-11.
3. Kreuter A, Scola N, Tigges C, Altmeyer P, Gambichler T. Clinical Features and Efficacy of Antimalarial Treatment for Reticular Erythematous Mucinosis: A Case Series of 11 Patients. *Arch Dermatol.* 20 juin 2011;147(6):710-5.
4. Braddock SW, Davis CS, Davis RB. Reticular erythematous mucinosis and thrombocytopenic purpura. Report of a case and review of the world literature, including plaquelike cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol.* nov 1988;19(5 Pt 1):859-68.
5. Cinotti E, Merlo V, Kempf W, Carli C, Kanitakis J, Parodi A, et al. Reticular erythematous mucinosis: histopathological and immunohistochemical features of 25 patients compared with 25 cases of lupus erythematosus tumidus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* avr 2015;29(4):689-97.
6. Izumi T, Tajima S, Harada R, Nishikawa T. Reticular erythematous mucinosis syndrome: glycosaminoglycan synthesis by fibroblasts and abnormal response to interleukin-1 beta. *Dermatol Basel Switz.* 1996;192(1):41-5.
7. Tominaga A, Tajima S, Ishibashi A, Kimata K. Reticular erythematous mucinosis syndrome with an infiltration of factor XIIIa+ and hyaluronan synthase 2+ dermal dendrocytes. *Br J Dermatol.* juill 2001;145(1):141-5.
8. Kocsard E, Munro VF. Reticular erythematous mucinosis (REM syndrome) of Steigleder: its relationship to other mucinoses and to chronic erythemata. *Australas J Dermatol.* déc 1978;19(3):121-4.
9. Thareja S, Paghdal K, Lien MH, Fenske NA. Reticular erythematous mucinosis – a review. *Int J Dermatol.* 2012;51(8):903-9.
10. Twersky JM, Mutasim DF. Mycosis fungoides presenting as reticular erythematous mucinosis. *Int J Dermatol.* mars 2006;45(3):230-3.
11. Del Pozo J, Peña C, Almagro M, Yebra MT, Martínez W, Fonseca E. Systemic lupus erythematosus presenting with a reticular erythematous mucinosis-like condition. *Lupus.* 2000;9(2):144-6.

12. Zaki I, Shall L, Millard LG. Reticular erythematous mucinosis syndrome and a monoclonal IgG kappa paraprotein--is there an association? *Br J Dermatol.* sept 1993;129(3):347-8.
13. Daudén E, Peñas PF, Buezo GF, Fraga J, García-Diez A. Reticular erythematous mucinosis associated with human immunodeficiency virus infection. *Dermatol Basel Switz.* 1995;191(2):157-60.
14. Rongioletti, Ghigliotti, Marchi DE, Rebora. Cutaneous mucinoses and HIV infection. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):1077-80.
15. Micalizzi C, Parodi A, Rebora A. Myopathy, destructive arthropathy and peripheral neuropathy in a patient with reticular erythematous mucinosis and monoclonal gammopathy. *Dermatol Basel Switz.* 1999;199(4):371-2.
16. Adamski H, Le Gall F, Chevrant-Breton J. Positive photobiological investigation in reticular erythematous mucinosis syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* oct 2004;20(5):235-8.
17. Sidwell RU, Francis N, Bunker CB. Hormonal influence on reticular erythematous mucinosis. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):633-4.
18. Rubegni P, Sbrano P, Risulo M, Poggiali S, Fimiani M. A case of reticular erythematous mucinosis treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):173-4.
19. Mansouri P, Farshi S, Nahavandi A, Safaie-Naraghi Z. Pimecrolimus 1 percent cream and pulsed dye laser in treatment of a patient with reticular erythematous mucinosis syndrome. *Dermatol Online J.* 1 mai 2007;13(2):22.
20. Amherd-Hoekstra A, Kerl K, French LE, Hofbauer GFL. Reticular Erythematous Mucinosis in an atypical pattern distribution responds to UVA1 phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2014;28(5):672-3.
21. Miyoshi K, Miyajima O, Yokogawa M, Sano S. Favorable response of reticular erythematous mucinosis to ultraviolet B irradiation using a 308-nm excimer lamp. *J Dermatol.* févr 2010;37(2):163-6.
22. Greve B, Raulin C. Treating REM syndrome with the pulsed dye laser. *Lasers Surg Med.* 2001;29(3):248-51.
23. Yamazaki S, Katayama I, Kurumaji Y, Yokozeki H, Nishioka K. Treatment of reticular erythematous mucinosis with a large dose of ultraviolet B radiation and steroid impregnated tape. *J Dermatol.* févr 1999;26(2):115-8.
24. Funai T, Aoki T. Reticular erythematous mucinosis syndrome: a case report. *J Dermatol.* juin 1986;13(3):213-6.
25. Lin Q, Luo D-Q, Liu J-H, Yang W. Hydroxychloroquine-induced reversible hypomnesia in a patient with reticular erythematous mucinosis. *Ann Dermatol.* nov 2012;24(4):490-1.

26. Izumi T, Tajima S. Reticular erythematous mucinosis syndrome associated with psoriasis-like eruptions. *J Dermatol.* sept 1995;22(9):700-3.
27. Aparicio Martínez JC, Marcos Sánchez F, Juárez Ucelay F, Llorente Domingo P, Durán Pérez-Navarro A. [Erythematous reticular mucinosis associated with breast cancer]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. févr 1990;7(2):75-6.
28. Leon-Mateos A, Ginarte M, León L, Toribio J. Reticular erythematous mucinosis (REM) with telangiectasias associated with essential thrombocytosis and lung carcinoma. *Eur J Dermatol EJD.* juin 2005;15(3):179-81.
29. Braddock SW, Kay HD, Maennle D, McDonald TL, Pirruccello SJ, Masih A, et al. Clinical and immunologic studies in reticular erythematous mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. *J Am Acad Dermatol.* mai 1993;28(5 Pt 1):691-5.
30. Bleehen SS, Slater DN, Mahood J, Church RE. Reticular erythematous mucinosis: light and electron microscopy, immunofluorescence and histochemical findings. *Br J Dermatol.* janv 1982;106(1):9-18.
31. Morison WL, Shea CR, Parrish JA. Reticular erythematous mucinosis syndrome. Report of two cases. *Arch Dermatol.* nov 1979;115(11):1340-2.
32. Meewes C, Henrich A, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of reticular erythematous mucinosis with UV-A1 radiation. *Arch Dermatol.* juin 2004;140(6):660-2.
33. Gasiór-Chrzan B, Husebék A. Reticular erythematous mucinosis syndrome: report of a case with positive immunofluorescence. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2004;18(3):375-8.
34. Del Pozo J, Martínez W, Almagro M, Yebra MT, García-Silva J, Fonseca E. Reticular erythematous mucinosis syndrome. Report of a case with positive immunofluorescence. *Clin Exp Dermatol.* sept 1997;22(5):234-6.
35. Dodd HJ, Sarkany I, Sadrudin A. Reticular erythematous mucinosis syndrome. *Clin Exp Dermatol.* janv 1987;12(1):36-9.

ANNEXES

Annexes 1 : Données recueillies

Données sociodémographiques et antécédents :

- L'âge des patients à l'inclusion et au début des symptômes
- Les sexes
- Les antécédents personnels : Maladies auto-immunes, pathologies tumorales, endométriose, ménopause précoce, dysthyroïdie, hypertrophie bénigne de prostate, autres dermatoses, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, hémopathies, fibromyalgie, rhumatisme inflammatoire
- Tabagisme
- Surpoids

Données cliniques :

- Prurit, sensation de cuisson
- Atteinte du visage, des épaules, cervicale, de la poitrine, médio-dorsale supérieure, de la partie inférieure du tronc, des membres.
- Aspect réticulaire, annulaire, eczématiforme, pseudo-urticarien, lichénifié, érythémato-papuleux.
- Présence d'adénopathies

Données anathomopathologiques :

- Dépôts de mucine dans le derme superficiel, épiderme sain, infiltrat lymphocytaire périvasculaire, coloration de PAS
- IFD

Données biologiques :

- NFS, plaquettes
- Ionogramme
- Créatinine
- Transaminases, PAL, GGT, bilirubine
- Zincémie
- Cellules de Sézary
- Albumine
- Cholesterol, triglycérides, LDL cholestérol
- Béta 2 microglobuline
- AAN
- CRP
- LDH
- Fer
- EPS
- THS
- Sérologies VIH, VHB, VHC
- Vitamine D

Eléments diagnostiques :

- Hypothèses initiales suspectées
- Autres diagnostics histologiques évoqués
- Nombre de biopsies réalisées
- Temps de diagnostic
- Durée minimale de la pathologie

Eléments thérapeutiques :

- Traitements topiques : dermocorticoïdes, PROTOPIC, émollissants
- Anti histaminique
- Photothérapie
- Supplémentation en zinc
- DISULONE
- HYDROXYCHLOROQUINE
- Evolution sous HYDROXYCHLOROQUINE et sous traitement topique seul
- Durée minimale de traitement

Autres

Annexes 2 : Tableaux complémentaires

Tableau 7. Age au moment du diagnostic				
	n	Moy +/- ET	Méd (Q1-Q3)	Min-Max
Age en années	13	67 +/- 13,7	72 (63 ; 75)	38 - 86

Tableau 8. Diagnostics cliniques initiales suspectés				
	n	Effectif (%)	IC 95%	
Eczéma	13	5 (38,5%)	17,7	64,5
REM syndrome	13	4 (30,7%)	12,7	57,6
Pemphigoïde pré bulleuse	13	4 (30,7%)	12,7	57,6
Lupus	13	4 (30,7%)	12,7	57,6
Mycosis Fongoïde	13	2 (15,4%)	4,3	42,2
Toxidermie	13	2 (15,4%)	4,3	42,2
Gale	13	2 (15,4%)	4,3	42,2
Scléroedème de Buschke	13	1 (7,7%)	1,4	33,3
Scléromyxoedème	13	1 (7,7%)	1,4	33,3
Urticair	13	1 (7,7%)	1,4	33,3
Prurigo	13	1 (7,7%)	1,4	33,3
Mastocytose	13	1 (7,7%)	1,4	33,3

Tableau 9. Délai diagnostique				
	n	Moy +/- ET	Méd (Q1-Q3)	Min-Max
Délai pour poser le diagnostic en mois	13	19,7 +/- 31,7	5 (3 ; 24)	3 - 120

Tableau 10. Diagnostics histopathologiques				
	n	Effectif (%)	IC 95%	
REM syndrome	13	2 (15,4%)	4.3	42.2
Mucinoase dermique compatible avec le diagnostic de REM syndrome	13	11 (84,6%)	57.8	95.7
Eczéma	13	8 (61,5%)	35.5	82.3
Dermite de contact	13	5 (38,5%)	17.7	64.5
Toxidermie	13	2 (15,4%)	4.3	42.2
Scléromyxoedème	13	1 (7,7%)	1.4	33.3

Tableau 11. Prise en charge diagnostique				
	n	Moy +/- ET	Méd (Q1-Q3)	Min-Max
Nombre de biopsie minimum réalisées	13	2,2 +/- 1,5	2 (1 ; 2)	1 - 6

Tableau 12. Efficacité du traitement par HYDROXYCHLOROQUINE				
	n	Effectif (%)	IC 95%	
Réponse complète	7	5 (71,4%)	35.9	91.8
Réponse partielle	7	1 (14,3%)	2.6	51.3
Absence de réponse	7	1 (14,3%)	2.6	51.3

Tableau 13. Durée minimale de prise d'HYDROXYCHLOROQUINE				
	n	Moy +/- ET	Méd (Q1-Q3)	Min-Max
Durée en mois	7	6,1 +/- 3,75	8 (2,75 ; 9)	1 - 10

Tableau 14. Efficacité des soins locaux seuls (+/- zinc et anti histaminiques)				
	n	Effectif (%)	IC 95%	
Réponse complète	6	2 (33,3%)	9.7	70.0
Réponse partielle	6	3 (50%)	18.8	81.2
Absence de réponse	6	1 (16,7%)	3.0	56.4

Tableau 15. Durée minimale des soins locaux seuls				
	n	Moy +/- ET	Méd (Q1-Q3)	Min-Max
Durée en mois	6	38 +/- 63,8	14,5 (10,25 ; 15)	7 - 168

AUTEUR : Nom : LEBLAIS

Prénom : CAMILLE

Date de Soutenance : 16/09/2019

Titre de la Thèse : Mucinoïse érythémateuse réticulée, étude rétrospective sur 13 patients

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Dermatologie et Vénérologie

DES + spécialité : Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : REM, lupus, rash atypique, prurit

Résumé :

Contexte : La mucinoïse érythémateuse réticulée est une pathologie bénigne, rare dont la physiopathologie est mal connue. Elle est peu décrite dans la littérature contribuant à sa méconnaissance. 8 nouveaux cas ont été découverts en 2 ans au GHICL et semblaient différer de ceux décrits dans la littérature, nous amenant à nous y intéresser.

L'objectif principal était de décrire les critères diagnostiques et les facteurs de risque principaux permettant d'orienter le diagnostic de REM syndrome.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique sur les patients atteints de REM syndrome entre 2008 et 2018 dans les services de dermatologie au GHICL et au CHU de Lille. Nous avons recueilli les données anatomocliniques, les antécédents, les données biologiques et les traitements via les dossiers papiers et informatiques.

Résultats : 13 patients ont été identifiés, dont 69% d'hommes avec un âge moyen au début des symptômes de 67 ans. La durée minimale de la pathologie après le diagnostic était de 12,4 mois. Les comorbidités les plus fréquentes étaient les antécédents cardiovasculaires pour 75% des cas. L'aspect érythémato-papuleux et réticulé est prédominant chez nos patients avec une atteinte majoritaire médio-thoracique et médiodorsale épargnant les épaules. 92,3% des patients se plaignaient de prurit. Le délai moyen d'évolution de la pathologie avant le diagnostic était de 19,7 mois. Sur nos 13 patients, le diagnostic initial de REM syndrome était évoqué seulement pour 4 patients. Le diagnostic le plus souvent suspecté était un eczéma pour 38,5% des patients. Sur le plan histologique tous nos patients ont bénéficié d'au moins 1 biopsie évoquant une mucinoïse dermique compatible avec le diagnostic de REM syndrome. Le nombre moyen de biopsies par patient était de 2,2. L'eczéma était évoqué sur le plan histologique dans 61,5% des cas. Des soins locaux par dermocorticoïdes et émoullients étaient prescrits pour quasiment tous les patients et en l'absence de traitement systémique on notait majoritairement une réponse partielle. 53,8% des patients ont été traités par HYDROXYCHLOROQUINE et une réponse complète était constatée dans 71,4% des cas.

Conclusion : Notre étude met en évidence de nouvelles données concernant le REM syndrome. Le diagnostic est difficile et long et l'analyse histologique doit souvent être réitérée. D'autres séries de cas seraient nécessaires afin de caractériser davantage la pathologie et étayer la littérature.

Composition du Jury :

Président : Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs : Professeur Delphine STAUMONT-SALLÉ, Professeur Marc LAMBERT, Docteur Éric AUXENFANTS, Docteur Aurore LE GUERN

Directeur de Thèse : Professeur Philippe MODIANO