

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 196

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S. de Dermatologie et Vénérologie

PAR

Émilie ELZAOUK

Née le 11 juin 1994 à Mulhouse

MALADIE DU MORBIHAN : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

Président et Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|--|---|
| ADAM Philippe P0001 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| AKLADIOS Cherif P0191 | NRP6 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| ANDRES Emmanuel P0002 | RP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC | 53.01 Option : médecine Interne |
| ANHEIM Mathieu P0003 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| ARNAUD Laurent P0186 | NRP6 NCS | • Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| BACHELLIER Philippe P0004 | RP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| BAHRAM Seiamak P0005 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| BALDAUF Jean-Jacques P0006 | NRP6 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| BAUMERT Thomas P0007 | NRP6 CS | • Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie |
| Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| BEAUJEUUX Rémy P0008 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| BECMEUR François P0009 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| BERNA Fabrice P0192 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes |
| BERTSCHY Gilles P0013 | RP6 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| BIERRY Guillaume P0178 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| BILBAULT Pascal P0014 | RP6 CS | • Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence |
| BLANC Frédéric P0213 | NRP6 NCS | - Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau | 53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| BODIN Frédéric P0187 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie |
| BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| BONNOMET François P0017 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BOURCIER Tristan P0018 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| BOURGIN Patrice P0020 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| Mme BRIGAND Cécile P0022 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|---|--|
| BRUANT-RODIER Catherine P0023 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC | 52.03 Néphrologie |
| CASTELAIN Vincent P0027 | NRP6 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| CHAKFE Nabil P0029 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire |
| CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172 | NRP6 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CHARLOUX Anne P0028 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| Mme CHARPIOT Anne P0030 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique) |
| CLAVERT Philippe P0044 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique) |
| COLLANGE Olivier P0193 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique) |
| CRIBIER Bernard P0045 | NRP6 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| de BLAY de GAIX Frédéric P0048 | RP6 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| de SEZE Jérôme P0057 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| DEBRY Christian P0049 | RP6 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| DERUELLE Philippe P0199 | RP6 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique |
| DIEMUNSCH Pierre P0051 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique) |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| EHLINGER Matthieu P0188 | NRP6 NCS | • Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme FACCA Sybille P0179 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme FAFI-KREMER Samira P0060 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| FAITOT François P0216 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| FORNECKER Luc-Matthieu P0208 | NRP6 NCS | • Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie |
| GALLIX Benoit P0214 | NCS | • IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale |
| GANGI Afshin P0062 | RP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GAUCHER David P0063 | NRP6 NCS | • Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| GENY Bernard P0064 | NRP6 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| GEORG Yannick P0200 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire |
| GICQUEL Philippe P0065 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| GOICHOT Bernard P0066 | NRP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme GONZALEZ María P0067 | NRP6 CS | • Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC | 46.02 Médecine et santé au travail Travail |
| GOTTENBERG Jacques-Eric P0068 | NRP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|--------------------------------------|-------------|---|--|---|
| HANNEDOUCHE Thierry P0071 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 | Néphrologie |
| HANSMANN Yves P0072 | RP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil | 45.03 | Option : Maladies infectieuses |
| Mme HELMS Julie M0114 / P0209 | NRP6 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 | Médecine Intensive-Réanimation |
| HERBRECHT Raoul P0074 | NRP6 CS | • Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.01 | Hématologie ; Transfusion |
| HIRSCH Edouard P0075 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 | Neurologie |
| IMPERIALE Alessio P0194 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189 | RP6 CS | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 | Médecine Physique et Réadaptation |
| JAULHAC Benoît P0078 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd. | 45.01 | Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme JEANDIDIER Nathalie P0079 | NRP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC | 54.04 | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme JESEL-MOREL Laurence P0201 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 | Cardiologie |
| KALTENBACH Georges P0081 | RP6 CS | • Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau | 53.01 | Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| Mme KESSLER Laurence P0084 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC | 54.04 | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KESSLER Romain P0085 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 | Pneumologie |
| KINDO Michel P0195 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 | Immunologie (option clinique) |
| KREMER Stéphane M0038 / P0174 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP | 43.02 | Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| KUHN Pierre P0175 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP | 54.01 | Pédiatrie |
| KURTZ Jean-Emmanuel P0089 | RP6 NCS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.02 | Option : Cancérologie (clinique) |
| Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 | Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie) |
| LANG Hervé P0090 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 | Urologie |
| LAUGEL Vincent P0092 | RP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre | 54.01 | Pédiatrie |
| Mme LEJAY Anne M0102 / P0217 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC | 51.04 | Option : Chirurgie vasculaire |
| LE MINOR Jean-Marie P0190 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre | 42.01 | Anatomie |
| LESSINGER Jean-Marc P0 | RP6 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre | 82.00 | Sciences Biologiques de Pharmacie |
| LIPSKER Dan P0093 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 | Dermato-vénéréologie |
| LIVERNEAUX Philippe P0094 | RP6 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre | 50.02 | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MALOUF Gabriel P0203 | NRP6 NCS | • Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS | 47.02 | Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie |
| MARK Manuel P0098 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC | 54.05 | Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry P0099 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 | Immunologie (option clinique) |
| Mme MASCAUX Céline P0210 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 | Pneumologie ; Addictologie |
| Mme MATHÉLIN Carole P0101 | NRP6 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS | 54.03 | Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|---|---|
| MAUVIEUX Laurent P0102 | NRP6 CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MERTES Paul-Michel P0104 | RP6 CS | • Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte) |
| MEYER Nicolas P0105 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil | 46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat P0106 | NRP6 CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation |
| MONASSIER Laurent P0107 | NRP6 CS | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| MOREL Olivier P0108 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| MOULIN Bruno P0109 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| MUTTER Didier P0111 | RP6 NCS | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| NAMER Izzie Jacques P0112 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| NOEL Georges P0114 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique |
| NOLL Eric M0111 / PO218 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation |
| OHANA Mickael P0211 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| OHLMANN Patrick P0115 | RP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme OLLAND Anne P0204 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme PAILLARD Catherine P0180 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| PELACCIA Thierry P0205 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté | 48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences |
| Mme PERRETTA Silvana P0117 | NRP6 NCS | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie digestive |
| PESSAUX Patrick P0118 | NRP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie Digestive |
| PETIT Thierry P0119 | CDp | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| PIVOT Xavier P0206 | NRP6 NCS | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| POTTECHER Julien P0181 | NRP6 CS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique) |
| PRADIGNAC Alain P0123 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP | 44.04 Nutrition |
| PROUST François P0182 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre | 49.02 Neurochirurgie |
| Pr RAUL Jean-Sébastien P0125 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| REIMUND Jean-Marie P0126 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| Pr RICCI Roméo P0127 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| ROHR Serge P0128 | NRP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ROUL Gérard P0129 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme ROY Catherine P0140 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique) |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---------------------------------------|-------------|--|---|
| SANANES Nicolas P0212 | NRP6 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| SAUER Arnaud P0183 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André P0184 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian P0143 | RP6 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| Mme SCHATZ Claude P0147 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SCHNEIDER Francis P0144 | NRP6 CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| Mme SCHRÖDER Carmen P0185 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil | 49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe P0145 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| SERFATY Lawrence P0197 | NRP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie |
| SIBILIA Jean P0146 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| STEIB Jean-Paul P0149 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| STEPHAN Dominique P0150 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| THAVEAU Fabien P0152 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| Mme TRANCHANT Christine P0153 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| VEILLON Francis P0155 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| VELTEN Michel P0156 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| VETTER Denis P0157 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| VIDALHET Pierre P0158 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| VIVILLE Stéphane P0159 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VOGEL Thomas P0160 | NRP6 CS | • Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement |
| WEBER Jean-Christophe Pierre P0162 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 Option : Médecine Interne |
| WOLF Philippe P0207 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme WOLFF Valérie P0001 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------|------------|---|--|
| CALVEL Laurent | NRP6 CS | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC | 46.05 Médecine palliative |
| HABERSETZER François | CS | • Pôle Hépatodigestif Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
| MIYAZAKI Toru | | • Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC | |
| SALVAT Eric | CS | • Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP | |

| | | | |
|--------------|---|--|--|
| MO135 | B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH) | | |
|--------------|---|--|--|

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|--------------------------------------|-----|---|--|--|
| AGIN Arnaud M0001 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et Médecine nucléaire |
| Mme ANTAL Maria Cristina M0003 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 | Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| Mme ANTONI Delphine M0109 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS | 47.02 | Cancérologie ; Radiothérapie |
| Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117 | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale |
| Mme BIANCALANA Valérie M0008 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| BLONDET Cyrille M0091 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire (option clinique) |
| BOUSIGES Olivier M0092 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme BUND Caroline M0129 | | • Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| CARAPITO Raphaël M0113 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 | Immunologie |
| CAZZATO Roberto M0118 | | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC | 43.02 | Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| Mme CEBULA Héléne M0124 | | • Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP | 49.02 | Neurochirurgie |
| CERALINE Jocelyn M0012 | | • Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC | 47.02 | Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique) |
| CHOQUET Philippe M0014 | | • Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| COLLONGUES Nicolas M0016 | | • Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP | 49.01 | Neurologie |
| DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| DELHORME Jean-Baptiste M0130 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 | Chirurgie générale |
| DEVYS Didier M0019 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| Mme DINKELACKER Véra M0131 | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 | Neurologie |
| DOLLÉ Pascal M0021 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ENACHE Irina M0024 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC | 44.02 | Physiologie |
| Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034 | | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 | Médecine Légale et droit de la santé |
| FILISSETTI Denis M0025 | CS | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté | 45.02 | Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| FOUCHER Jack M0027 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 44.02 | Physiologie (option clinique) |
| GANTNER Pierre M0132 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| GRILLON Antoine M0133 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd. | 45.01 | Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| GUERIN Eric M0032 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 | Biologie cellulaire (option biologique) |
| GUFFROY Aurélien M0125 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC | 47.03 | Immunologie (option clinique) |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| HUBELE Fabrice M0033 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| JEHL François M0035 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| KASTNER Philippe M0089 | | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC | 47.04 | Génétique (option biologique) |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|---|-----|--|--|---|
| Mme KEMMEL Véronique M0036 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| KOCH Guillaume M0126 | | - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine | 42.01 | Anatomie (Option clinique) |
| Mme KRASNY-PACINI Agata M0134 | | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 | Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme LAMOUR Valérie M0040 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme LANNES Béatrice M0041 | | • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.02 | Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| LAVAUZ Thomas M0042 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 | Biologie cellulaire |
| LENORMAND Cédric M0103 | | • Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 | Dermato-Vénérologie |
| Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 | Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| LHERMITTE Benoît M0115 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 | Anatomie et cytologie pathologiques |
| LUTZ Jean-Christophe M0046 | | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil | 55.03 | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| MEYER Alain M0093 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 | Physiologie (option biologique) |
| MIGUET Laurent M0047 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC | 44.03 | Biologie cellulaire (type mixte : biologique) |
| Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049 | CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim | 54.05 | Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean M0050 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| Mme NICOLAE Alina M0127 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 | Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique) |
| Mme NOURRY Nathalie M0011 | | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC | 46.02 | Médecine et Santé au Travail (option clinique) |
| PENCREAC'H Erwan M0052 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| PFAFF Alexander M0053 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS | 45.02 | Parasitologie et mycologie |
| Mme PITON Amélie M0094 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| Mme PORTER Louise M0135 | | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre | 47.04 | Génétique (type clinique) |
| PREVOST Gilles M0057 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 | Immunologie (option biologique) |
| Mme REIX Nathalie M0095 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| ROGUE Patrick (cf. A2) M0060 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire (option biologique) |
| Mme ROLLAND Delphine M0121 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre | 47.01 | Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie) |
| ROMAIN Benoît M0061 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 | Chirurgie générale |
| Mme RUPPERT Elisabeth M0106 | | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 | Neurologie |
| Mme SABOU Alina M0096 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 | Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme SCHEIDECKER Sophie M0122 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique |
| SCHRAMM Frédéric M0068 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Option : Bactériologie -virologie (biologique) |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-----|--|--|
| Mme SOLIS Morgane M0123 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre | 45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie |
| Mme SORDET Christelle M0069 | | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| TALHA Samy M0070 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| Mme TALON Isabelle M0039 | | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| TELETIN Marius M0071 | | • Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VALLAT Laurent M0074 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile M0076 | | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme WOLF Michèle M0010 | | • Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116 | | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ZOLL Jeffrey M0077 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC | 44.02 Physiologie (option clinique) |

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|---------------------|-------|---|---|
| Pr BONAHE Christian | P0166 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
|---------------------|-------|---|---|

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|-----------------------|-------|---|---|
| Mr KESSEL Nils | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mr LANDRE Lionel | | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. Neurosciences |
| Mme THOMAS Marion | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mme SCARFONE Marianna | M0082 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|------------------------|-------|--|
| Pr Ass. GRIES Jean-Luc | M0084 | Médecine générale (01.09.2017) |
| Pr GUILLOU Philippe | M0089 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Pr HILD Philippe | M0090 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr ROUGERIE Fabien | M0097 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

| | | |
|---------------------|-------|--------------------------------------|
| Dre CHAMBE Juliette | M0108 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
| Dr LORENZO Mathieu | | |

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|------------------------------|-------|--|
| Dre BREITWILLER-DUMAS Claire | | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dre GROS-BERTHOU Anne | M0109 | Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018) |
| Dre SANSELME Anne-Elisabeth | | Médecine générale |
| Dr SCHMITT Yannick | | Médecine générale |

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia | M0085 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03) |
| Mme CANDAS Peggy | M0086 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0087 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole | M0088 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09) |
| Mme MARTEN Susanne | M0098 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| | |
|----------------------------------|---|
| Dr ASTRUC Dominique | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre |
| Dr DE MARCHI Martin | • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS |
| Mme Dre GERARD Bénédicte | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre GOURIEUX Bénédicte | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr KARCHER Patrick | • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau |
| Mme Dre LALLEMAN Lucie | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) |
| Dr LEFEBVRE Nicolas | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre LICHTBLAU Isabelle | • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim |
| Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine | • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau |
| Dr NISAND Gabriel | • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Mme Dre PETIT Flore | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA |
| Dr PIRRELLO Olivier | Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO |
| Dr REY David | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile | • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre |
| Mme Dre RONGIERES Catherine | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre |
| Mme Dre WEISS Anne | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU |

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **de droit et à vie (votre date / finité)**
 CHAMBON Francis (Biochimie et biologie moléculaire)
 MANDEL Jean-Louis (Généraliste et biologie moléculaire et cellulaire)
- **pour trois ans (1er septembre 2013 au 31 août 2021)**
 Mme DANON-GRILLIOT Anne (Psychiatrie, addictologie)
 GREUCKER Daniel (Institut de Physique Ecologique)
- **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
 Mme STEEB Anneke (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- **pour trois ans (1er septembre 2013 au 31 août 2021)**
 OUFOUR Patrick (Cardiologie clinique)
 RISANO Lucile (Gynécologie-obstétrique)
 RINGET Mireia (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 Mme QUOC Elisabeth (Pneumologie)
- **pour trois ans (1er septembre 2010 au 31 août 2021)**
 BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 GANDON Jean-Marc (Psychiatrie)
 KERFF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 KOPFERSCHEIT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SCLER Luc CRU-31 (RCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2015-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

| | |
|-------------------------|-------------|
| Pr CHARRON Dominique | (2019-2020) |
| Pr KINTZ Pascal | (2019-2020) |
| Pr LAMO Walter G. | (2019-2020) |
| Pr MARE Antoine | (2019-2020) |
| Pr MAITTELLI Antoine | (2019-2020) |
| Pr REIS Jacques | (2019-2020) |
| Prs RONGIERES Catherine | (2019-2020) |

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|---|--|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94 | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98 |
| BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01 | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98 |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12 | LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11 |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95 | LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19 |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10 | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95 |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16 | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 |
| BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16 |
| BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04 | MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03 |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17 | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95 | MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16 |
| BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20 | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94 |
| BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 | MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19 |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99 | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16 |
| BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99 |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86 | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07 |
| BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18 | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13 |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15 | MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10 |
| CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15 | MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93 |
| CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11 |
| CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18 | MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09 |
| CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20 | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09 |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13 |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16 | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00 | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15 |
| CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98 | Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11 |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19 |
| DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 | POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18 |
| DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98 |
| DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19 | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13 | RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10 |
| EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10 | SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14 |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02 | SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20 |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16 | SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04 |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09 | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95 |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13 | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04 | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11 |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97 | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12 |
| GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03 | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87 |
| GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06 |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14 | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10 |
| HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18 | STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09 |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06 | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04 | STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03 |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09 | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 |
| IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98 | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02 |
| JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17 | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08 |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11 | VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13 |
| JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04 | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08 |
| KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18 | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09 |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06 | WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11 |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95 | WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 |
| KREMER Michel / 01.05.98 | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 |
| KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18 | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96 |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07 | WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96 |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08 | |
| KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07 | |

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute-pierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Bernard Cribier,

Vous m'avez fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et de me confier ce sujet. Je tiens à vous exprimer ma gratitude et mon profond respect pour l'encadrement et les encouragements que vous m'avez apportés tout au long de ce travail, mais également au cours de ces trois années passées en dermatologie. Votre expérience ainsi que l'apprentissage que vous me transmettez sont précieux, et je vous en suis reconnaissante. Vous me faites également l'honneur de présider mon jury de thèse. Pour tout cela, merci.

Monsieur le Professeur Dan Lipsker,

Je mesure toute la chance que j'ai de bénéficier de votre savoir et de vos enseignements rigoureux depuis le début de mon internat. Je souhaite vous exprimer mon plus profond respect et mes remerciements sincères.

Madame le Professeur Anne-Sophie Korganow,

Vous me faites l'honneur de vous intéresser à ce travail et de le juger en y apportant votre regard d'interniste. Soyez assurée de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Cédric Lenormand,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Ton encadrement, tes remarques et tes conseils avisés dans mon apprentissage de la dermatologie m'ont été d'une grande aide et le seront encore pour l'année à venir.

À mes parents et ma famille,

À mon bien-aimé,

À mes amis.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION | 21 |
| A. Historique de la « maladie du Morbihan » | 21 |
| 1. Origines et apparition dans la littérature scientifique..... | 21 |
| 2. Description clinique et histologique initiales | 24 |
| 3. Œdème chronique de la face et diagnostics différentiels | 25 |
| a) Lupus érythémateux cutané..... | 27 |
| b) Sarcoïdose | 29 |
| c) Syndrome de Melkersson-Rosenthal..... | 29 |
| d) Maladie de Crohn | 30 |
| e) Rosacée et acné | 31 |
| B. La maladie du Morbihan et la place de la rosacée et de l'acné..... | 31 |
| 1. La rosacée lymphœdémateuse..... | 31 |
| 2. L'œdème solide persistant de la face associé à l'acné | 33 |
| C. Maladie du Morbihan et terminologie actuelle | 35 |
| 1. La maladie du Morbihan dans les principaux ouvrages de référence en dermatologie | 35 |
| 2. Un cadre nosologique flou et non univoque..... | 37 |
| D. Problématique et objectifs | 37 |
| II. MATERIELS ET METHODES | 38 |
| A. Revue de la littérature..... | 38 |
| B. Critères d'inclusion et d'exclusion..... | 38 |
| C. Recueil des données et présentation des résultats | 40 |
| III. RESULTATS | 42 |
| A. Caractéristiques démographiques..... | 43 |
| B. Caractéristiques cliniques..... | 43 |
| C. Caractéristiques histologiques..... | 46 |
| 1. Œdème du derme..... | 46 |
| 2. Dilatation des vaisseaux | 47 |
| 3. Infiltrat inflammatoire | 47 |
| 4. Granulomes | 47 |
| 5. Mastocytes en nombre élevé | 48 |
| 6. Autres éléments notables..... | 48 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| D. | Caractéristiques paracliniques..... | 49 |
| 1. | Examens biologiques..... | 49 |
| 2. | Imagerie..... | 49 |
| 3. | Examens allergologiques..... | 50 |
| E. | Traitement et évolution | 51 |
| 1. | Traitements antérieurs à la consultation..... | 51 |
| 2. | Traitement médical..... | 53 |
| a) | Antibiotiques oraux | 54 |
| b) | Corticoïdes | 55 |
| c) | Isotrétinoïne..... | 55 |
| d) | Associations de traitements | 55 |
| e) | Autres traitements médicamenteux | 57 |
| 3. | Traitement chirurgical | 58 |
| a) | Traitement chirurgical conventionnel | 58 |
| b) | Traitement chirurgical par laser | 60 |
| 4. | Injection intralésionnelle de corticoïdes..... | 60 |
| 5. | Techniques de drainage lymphatique..... | 61 |
| IV. | DISCUSSION | 64 |
| A. | Synthèse des connaissances sur la maladie du Morbihan | 64 |
| B. | Comparaison avec les cas d'œdème solide de la face lié à l'acné | 74 |
| C. | Cadre nosologique d'après notre revue | 81 |
| D. | Limites de l'étude..... | 82 |
| V. | CONCLUSIONS..... | 83 |
| VI. | ANNEXES..... | 87 |
| A. | Annexe 1 : formulaire d'extraction des données | 87 |
| VII. | BIBLIOGRAPHIE | 88 |

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures :

| | |
|---|----|
| Figure 1 : diagramme de flux | 42 |
|---|----|

Tableaux :

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : causes d'œdème chronique de la face | 26 |
| Tableau 2 : symptômes du visage associés à l'œdème..... | 45 |
| Tableau 3 : explorations radiologiques | 50 |
| Tableau 4 : traitements reçus antérieurement..... | 52 |
| Tableau 5 : synthèse des antibiotiques oraux prescrits et leur efficacité | 54 |
| Tableau 6 : synthèse des corticoïdes prescrits et leur efficacité..... | 55 |
| Tableau 7 : synthèse des combinaisons de traitements prescrites et leur efficacité..... | 56 |
| Tableau 8 : synthèse des autres molécules prescrites et leur efficacité..... | 57 |
| Tableau 9 : synthèse de la réponse au traitement chirurgical seul ou en association..... | 59 |
| Tableau 10 : comparaison des données démographiques, cliniques et histologiques de l'œdème solide facial lié à l'acné et de la maladie du Morbihan..... | 76 |
| Tableau 11 : synthèse des traitements utilisés dans l'œdème solide facial lié à l'acné et leur efficacité | 79 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANA : anticorps antinucléaires

CD : cluster de différenciation

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

Fc : fragment cristallisable

IDR : intradermoréaction

IgE : immunoglobuline E

IRM : imagerie par résonance magnétique

MALT : tissu lymphoïde associé aux muqueuses

NFS : numération formule sanguine

NK : natural killer

TDC : thérapie décongestive combinée

I. INTRODUCTION

Les dermatoses chroniques du visage occupent une place prépondérante en pratique dermatologique courante et sont un motif fréquent de consultation. Si dans la grande majorité des cas elles sont bénignes et ne mettent pas en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, elles n'en sont pas moins responsables d'un retentissement social et émotionnel parfois majeur expliquant la demande thérapeutique forte. A côté des dermatoses prévalentes du visage que sont l'acné, la rosacée et la dermatite séborrhéique, de nombreuses maladies pourront être évoquées en fonction du contexte de survenue, des éléments d'anamnèse, de la clinique, voire de l'analyse histologique si celle-ci paraît nécessaire : eczéma de contact, angioœdème facial, lupus érythémateux, sarcoïdose, dermatomyosite...

Parmi ces entités, il en est une, rare et peu connue, qui a fait l'objet d'une toute première description dans la deuxième moitié du XXe siècle, la maladie du Morbihan. Nous avons choisi d'y consacrer ce travail de thèse.

A. Historique de la « maladie du Morbihan »

1. Origines et apparition dans la littérature scientifique

Plusieurs indices nous permettent aujourd'hui d'attribuer la description princeps d'un cas de maladie de Morbihan à Robert Degos, qui aurait employé ce terme pour la première fois en 1957.

Le 5 décembre 1997, lors des Journées Dermatologiques de Paris, Jean Civatte tenait une communication au forum d'histoire de la Société Française d'Histoire de la Dermatologie, consacrée à l'œuvre et à la contribution de Robert Degos, à l'occasion d'un hommage rendu au 10e anniversaire de sa mort. Il déclarait alors : « R. Degos est également à l'origine d'un autre syndrome dont il a élaboré le concept avec E. Lortat-Jacob et J. Delor, le syndrome dit du Morbihan : il s'agissait d'une appellation non officielle, à usage interne du service, s'appliquant à plusieurs malades originaires de cette même région porteurs d'un érythème œdémateux du haut du visage, d'étiologie imprécise, mais pouvant en réalité correspondre à une forme particulièrement œdémateuse de lupus érythémateux tumidus ou de maladie de Jessner-Kanof » [1].

Dans la base de données PubMed, le terme « Morbihan's disease » apparaît pour la première fois en 1981 dans un article publié par Laugier dans les *Annales de Dermatologie et Vénérologie* [2]. Ce dernier décrivait 5 cas et donnait des précisions sur l'origine de cette entité dans l'introduction : « En 1957, R. Degos décrit, chez un malade originaire du Morbihan, une affection caractérisée par un œdème érythémateux chronique et idiopathique du front et des paupières et par l'absence d'éléments positifs dans le résultat des investigations ». Il semble cependant que cette description n'ait été que purement orale. En effet, aucune référence bibliographique n'y est associée et nous n'avons trouvé aucun écrit de Degos à ce sujet, ni dans les *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* ni dans le *Bulletin de la Société française de Dermatologie* de l'année 1957, étudiés page par page.

Merklen, quelques années avant Laugier, publiait la description d'un patient de 48 ans originaire d'un autre département, l'Allier, avec une infiltration du front et un œdème palpébral chronique. Les explorations paracliniques n'avaient pas permis de retenir un

diagnostic précis. Il concluait ainsi : « Ce malade rappelle plusieurs cas analogues observés à la Clinique du Pr. R. Degos et non publiés, qui ont été favorablement influencés par corticothérapie » [3].

La première publication d'un cas par Degos date en réalité de 1973 et paraît dans le *Bulletin de la Société française de Dermatologie* [4], comme le mentionnait encore Laugier : « En 1973, Degos et coll. publient un nouveau cas semblable qui pouvait faire évoquer une sarcoïdose, mais l'examen histologique et les autres tests paracliniques exclurent ce diagnostic » [2]. En effet, il s'agissait d'une patiente de 72 ans adressée au service de dermatologie pour un œdème érythémateux chronique du visage évoluant depuis une dizaine d'années, non étiqueté à l'issue des investigations (histopathologie, IDR à la tuberculine, radiographie du thorax et test de Kveim anciennement utilisé pour le diagnostic de sarcoïdose). Degos écrivait en fin d'article : « [Cette patiente] nous évoque des cas analogues dont les premiers concernaient des patients venus de Vannes et que nous avons regroupés pour cette raison sous le nom de maladie du Morbihan. Nous envisageons de faire ultérieurement une étude d'ensemble sur cette curieuse affection ». Si nous n'avons pu trouver de publication sur les cas antérieurs mentionnés, nous n'avons de la même manière pas réussi à trouver d'écrit officiel sur l'« étude d'ensemble » qu'il annonçait.

Enfin, toujours d'après la publication de Laugier en 1981 [2], il semble qu'une communication orale ait eu lieu un an plus tôt : « Récemment, en juin 1980, à la réunion de Bordeaux, le premier patient de Degos a été présenté avec une étude rétrospective de l'évolution au cours des 20 dernières années ». Cependant, aucune trace écrite de cette réunion n'est disponible à ce jour malgré une recherche exhaustive menée dans les archives de la bibliothèque de la Clinique Dermatologique de Strasbourg. De la même manière, aucune

autre publication n'est mentionnée dans la thèse d'Anne Riaux soutenue en 2006, dédiée à la vie et à l'œuvre de Robert Degos, dans laquelle elle liste de manière exhaustive l'ensemble de ses travaux en se basant sur trois ressources documentaires (l'Index Medicus, Titres et Travaux et la base de données informatique PubMed) [5].

Cette étrange situation nous amène à penser qu'en dépit d'un cadre nosologique suffisamment bien défini, Degos n'aurait peut-être pas jugé bon de publier l'ensemble de ses cas ou n'aurait pas eu l'occasion de le faire pour des raisons inconnues. La maladie du Morbihan serait alors restée, pour quelques temps du moins, une tradition orale dans son service, ou comme le mentionnait Jean Civatte, « une appellation non officielle à usage interne du service » avant qu'un de ses élèves ne décide d'en faire une publication.

2. Description clinique et histologique initiales

Si l'on se réfère à la description princeps donnée par Degos en 1973 [4] et à la première série de cas de Laugier [2], la maladie du Morbihan était définie cliniquement par un œdème érythémateux infiltré du visage touchant préférentiellement la région médiofaciale (front, paupières, nez, joues). Cet œdème était isolé, sans atteinte cutanéomuqueuse, ophtalmologique, neurologique ou systémique, d'évolution chronique par des poussées sans nette rémission entre elles et d'étiologie inconnue. Elle évoluait vers un aspect pachydermique après plusieurs années. L'absence d'atteinte neurologique – et notamment de paralysie faciale – était déterminante dans le cadre du diagnostic différentiel avec un syndrome de Melkersson-Rosenthal.

Dans ces premiers cas, l'anamnèse ne révélait pas d'antécédent évident de maladie inflammatoire chronique du visage (acné, rosacée) ni de contexte infectieux. L'analyse histologique des biopsies cutanées mettait en évidence des anomalies peu spécifiques :

- œdème dermique abondant ;
- infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire périvasculaire ou périannexiel ;
- plasmocytes au sein de l'infiltrat chez certains patients ;
- dilatation des capillaires superficiels ;
- élastose.

Un nombre élevé de mastocytes était également noté chez certains patients dans des publications ultérieures [6–8].

Les diagnostics différentiels évoqués alors comprenaient la sarcoïdose, le lupus érythémateux chronique, le syndrome de Melkersson-Rosenthal, la rosacée et la dermatomyosite, mais aucun élément suffisant ne permettait de retenir l'un de ces diagnostics.

Il apparaît donc que les premières descriptions de la maladie du Morbihan soient celles d'un œdème érythémateux chronique de la face idiopathique ne pouvant être rattaché à aucune autre cause.

3. Œdème chronique de la face et diagnostics différentiels

L'« œdème chronique de la face » ou l'« œdème solide de la face » sont des termes que l'on trouve dans la littérature avant 1957 avec de nombreux diagnostics en cause.

En 1883, Hutchinson portait déjà son attention sur plusieurs cas d'œdème chronique du visage, solide et ne prenant pas le godet [9]. Il les avait attribués à des épisodes répétés d'érysipèle de la face, le premier étant généralement le plus sévère. Pour lui, l'œdème était de même nature que l'« éléphantiasis » ou lymphoedème survenant après des épisodes récidivants d'érysipèle des membres inférieurs. Plusieurs autres descriptions de ce type sont alors rapportées [10–13].

Les causes d'œdème chronique de la face peuvent être classées en différentes catégories : congénitales, inflammatoires, infectieuses, malignes et les causes diverses [14–16] (**Tableau 1**). Nous nous proposons de décrire brièvement certains de ces diagnostics, ce qui sera utile pour une meilleure compréhension de la suite de notre exposé, notamment dans le cadre des diagnostics différentiels de la maladie du Morbihan.

Tableau 1 : causes d'œdème chronique de la face

| |
|---|
| <p>Congénitales</p> <p>Hémihypertrophie faciale</p> <p>Hyperostose corticale infantile</p> <p>Syndrome d'Apert</p> <p>Syndrome de McCune Albright</p> <p>Syndrome de Hurler</p> <p>Hémangiome</p> |
| <p>Infectieuses</p> <p>Erysipèle récidivant</p> <p>Lèpre (lépromateuse)</p> <p>Tuberculose (lupus tuberculeux)</p> <p>Trichinose</p> <p>Blastomycose sud-américaine</p> <p>Infections dentaires et gingivite</p> |

Inflammatoires

Rosacée

Acné

Lupus érythémateux cutané

Sarcoïdose (syndrome de Heerfordt)

Dermatite de contact allergique

Angioœdème

Syndrome de Melkersson-Rosenthal

Sclérodermie, morphee

Syndrome d'Ascher

Dermatomyosite

Œdème facial avec éosinophilie

Maladie de Crohn

Granulomatose de Wegener

Xanthogranulome nécrobiotique

Néoplasies

Angiosarcome

Lymphome

Lymphome nasal T/NK ou granulome centrofacial malin

Leucémie

Leucémie lymphoïde chronique

Causes diverses

Syndrome cave supérieur

Myxœdème

a) Lupus érythémateux cutané

Le lupus érythémateux cutané aigu se reconnaît habituellement par le classique « rash malaire » et son caractère aigu et fugace, évoluant par poussées et disparaissant entièrement sans laisser de cicatrice. Le lupus érythémateux cutané subaigu apparaît sous la forme de

plaques érythémateuses annulaires ou érythémato-squameuses psoriasiformes. Quand il atteint le visage, il ressemble au lupus aigu, bien que la topographie ne soit pas strictement celle du rash malaire. Les lésions sont habituellement mieux limitées et squameuses en bordure [17]. Ces deux formes de lupus ne font pas stricto sensu partie des diagnostics différentiels car elles ont des caractéristiques cliniques et évolutives suffisamment distinctes.

Le lupus érythémateux cutané chronique peut être discuté selon sa forme. Le lupus discoïde est éliminé sur des arguments cliniques. En effet, on ne trouve pas dans la maladie du Morbihan d'aspect kératosique, atrophique, ou d'anomalie pigmentaire, et l'œdème en général diffus s'accorde mal avec ce diagnostic. En revanche, certaines formes dermiques ont une présentation clinique proche, comme le mentionnait Civatte [1] :

- le lupus érythémateux tumidus défini par des papules et des plaques érythémateuses sans altération de surface, d'allure urticarienne. Il peut par exemple prendre la forme d'un érythème œdémateux sévère d'une paupière ;
- l'infiltrat lymphocytaire de Jessner, de présentation clinique proche du lupus tumidus. On peut le voir sous la forme d'une plaque érythémateuse et œdémateuse annulaire sur le visage, sans altération de surface.

Sur le plan histologique, la dermite de l'interface est absente mais il existe un infiltrat lympho-histiocytaire dense du derme superficiel et profond, périvasculaire et périfolliculaire, ainsi que des dépôts de mucine et parfois un œdème du derme superficiel [18].

D'autres arguments aideront au diagnostic différentiel : atteinte d'autres zones photoexposées, notion de photosensibilité, signes généraux associés...

b) *Sarcoïdose*

La sarcoïdose était un des diagnostics évoqués initialement par Degos en 1973 [4]. Les formes infiltrantes, comme le lupus pernio, peuvent simuler un œdème chronique de la face. Le lupus pernio au visage correspond cliniquement à des papules ou à des plaques de coloration rouge-brun à violette infiltrant le nez, les joues, les oreilles. L'aspect lupoïde à la vitropression est caractéristique de la présence de granulomes, ou du moins d'un infiltrat dermique dense. Une atteinte pulmonaire doit être cherchée. Histologiquement, l'image classique est celle d'un infiltrat granulomateux du derme superficiel et profond, fait de granulomes à cellules épithélioïdes bien limités, sans nécrose caséeuse. Il n'y a pas ou peu d'infiltrat lymphocytaire du derme (« granulomes sarcoïdosiques nus ») [19]. Cependant, il peut exister des cas plus rares avec un infiltrat lympho-plasmocytaire dense autour et au sein des nodules sarcoïdosiques.

Degos mentionne pour l'un de ses cas les résultats d'une radiographie du thorax normale et d'un test de Kveim négatif (test basé sur l'injection intradermique de tissu lymphoïde – rate ou ganglion lymphatique – d'un patient atteint de sarcoïdose).

c) *Syndrome de Melkersson-Rosenthal*

A l'époque des premières publications et communications portant sur la maladie du Morbihan, un rapprochement est établi avec certaines formes cliniques non habituelles du syndrome de Melkersson-Rosenthal. En effet, plusieurs cas font alors état d'une atteinte du front et des paupières, cliniquement similaire à celle décrite dans la maladie du Morbihan [20,21]. Cependant, ces patients avaient en plus des signes évocateurs du syndrome de

Melkersson-Rosenthal : macrochéilite, glossite, langue fissurée, paréite – terme employé pour décrire une inflammation des joues [22,23] – céphalées, troubles neurologiques, troubles ophtalmiques.

Ce syndrome, dont la définition est anatomo-clinique, associe généralement une macrochéilite granulomateuse, une langue fissurée (*lingua plicata*) et une paralysie faciale périphérique unilatérale, bilatérale ou à bascule. Cependant, la triade complète n'est pas constante et concernerait environ 25% des patients sur une série publiée de 36 cas, avec un œdème oro-facial dans 100% des cas [24]. L'examen histologique met en évidence des granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires sans nécrose caséuse qui engainent parfois les vaisseaux du derme ou sont trouvés dans des capillaires lymphatiques dilatés (on parle alors d'endolymphangite épithélioïde oblitérante). Il s'y associe un œdème dermique ainsi qu'un infiltrat polymorphe lympho-plasmocytaire [25]. La chéilite granulomateuse de Miescher désigne une forme monosymptomatique dans laquelle on ne trouve que l'œdème des lèvres et les granulomes à la biopsie. Elle peut être révélatrice d'une maladie de Crohn, d'une sarcoïdose, d'une tuberculose, voire d'une lèpre en zone endémique.

La recherche d'une atteinte labiale, linguale et d'anomalies neurologiques est donc nécessaire et déterminante dans le cadre du diagnostic différentiel.

d) Maladie de Crohn

Les manifestations cutanées de la maladie de Crohn sont nombreuses et peuvent être trompeuses, notamment lorsqu'elles précèdent les symptômes digestifs. On les classe schématiquement en dermatoses spécifiques, dermatoses réactionnelles et dermatoses

d'origine carentielle. Les lésions spécifiques sont définies histologiquement par la présence de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires sans nécrose caséuse et concernent habituellement les régions anopérinéales, génitales, mais aussi orofaciales [26]. La chéilite granulomateuse, évoquée précédemment, peut être révélatrice et précéder les signes digestifs. Des atteintes cutanées plus polymorphes sont également possibles, simulant alors d'autres dermatoses, comme un érythème ou un œdème facial. Un cas d'œdème infiltré du visage révélant une maladie de Crohn extradiigestive est rapporté dans la littérature. La patiente avait également une atteinte des régions anopérinéale et génitale [27].

e) *Rosacée et acné*

Les deux dermatoses inflammatoires chroniques prévalentes du visage que sont la rosacée et l'acné occupent une place particulière lorsque l'on se réfère à la maladie du Morbihan, entre diagnostic différentiel, variantes ou complications.

Nous y consacrons le chapitre suivant.

B. La maladie du Morbihan et la place de la rosacée et de l'acné

1. La rosacée lymphœdémateuse

Dans la présentation de ses cinq cas en 1981, Laugier discutait parmi les diagnostics possibles celui de la rosacée [2]. Il avait en effet constaté chez deux patients « la survenue au cours de certaines poussées, de quelques papules ou papulo-pustules sur l'érythème frontal accentuant l'aspect de rosacée », mais le tableau clinique et histologique global ainsi que l'évolution pachydermique étaient pour lui des éléments suffisants de diagnostic différentiel. On note

toutefois qu'il établissait un parallèle entre ses cas et la complication lymphœdémateuse de la rosacée décrite par Marks et Wilkinson en 1979 [28].

L'œdème, mou et transitoire, peut se voir dans la rosacée. Il est en général discret, accompagnant plus particulièrement les poussées inflammatoires de rosacée papulopustuleuse. Marks avait remarqué en 1969, dans une étude histopathologique sur 108 cas de rosacée, la présence d'un œdème très marqué du visage chez cinq patients [29]. L'examen histologique montrait un œdème dermique plus important et une dilatation marquée des vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'un des patients avait également un infiltrat granulomateux dans la lumière de certains vaisseaux du derme superficiel (possiblement des lymphatiques). Il faisait alors l'hypothèse d'une altération du tissu conjonctif dermique responsable d'une dilatation des vaisseaux lymphatiques avec en conséquence une perte d'efficacité du drainage et l'apparition d'un lymphœdème – ce qu'il décrira ensuite comme la complication lymphœdémateuse de la rosacée [28].

Les termes de « rosacée lymphœdémateuse », de « lymphœdème de la rosacée » ou d'« œdème persistant de la rosacée » sont peu à peu utilisés dans la littérature [30,31] et c'est sous l'influence de Jansen et Plewig qu'un rapprochement sera clairement établi avec la maladie du Morbihan, en raison d'une présentation clinique très proche et de caractéristiques histologiques communes [8].

En effet, dans la 2^e édition du livre *Acne and Rosacea* de Plewig et Klingman [32], un paragraphe est accordé à « l'œdème persistant de la rosacée », classé au sein des variantes cliniques de la rosacée. Il est défini comme un œdème solide chronique ne prenant pas le godet, touchant principalement le front, la glabelle, le nez ou les joues, autrement dit les

mêmes zones habituellement concernées par les lésions érythémateuses ou papulopustuleuses de la rosacée, mais aussi celles impliquées dans les cas de maladie du Morbihan décrits antérieurement. Dans l'édition suivante, à laquelle Jansen a apporté sa contribution, nous constatons dans ce même paragraphe l'apparition d'autres dénominations employées comme synonymes : « rosacée lymphœdémateuse », « œdème érythémateux chronique de la partie supérieure de la face » et « maladie du Morbihan » [33].

Pour Jansen et Plewig, la maladie du Morbihan et la rosacée lymphœdémateuse sont en réalité une seule et même entité. Ils résumaient dès 1997 les connaissances acquises sur ce sujet et faisaient remarquer trois points intéressants [34,34] :

- le caractère solide et chronique de l'œdème centrofacial, sans tendance à la régression spontanée ;
- l'aspect histologique non spécifique avec œdème du derme, infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire périvasculaire de densité variable, dilatation des vaisseaux lymphatiques et présence dans certains cas d'une augmentation du nombre de mastocytes ;
- une résistance aux thérapeutiques usuelles de la rosacée, rendant le traitement difficile.

Dans les classifications plus récentes de la rosacée, Jansen cite la maladie du Morbihan dans les formes cliniques et variantes de cette dermatose [35].

2. L'œdème solide persistant de la face associé à l'acné

Dans le même temps, des auteurs ont décrit des tableaux similaires d'œdème solide chronique de la face chez des patients atteints d'acné. La première publication dont nous disposons est celle de Connelly et Winkelmann qui rapportaient en 1985 une série de 4 patients âgés de 17 à

20 ans ayant un œdème solide érythémateux de la région médiofaciale (front, joues, paupières) apparu sur un terrain d'acné évoluant depuis 1 à 4 ans, sans autre cause apparente après des explorations biologiques (dont NFS, dosage des anticorps anti-nucléaires, bilan thyroïdien, électrophorèse des protéines sériques) et une radiographie du thorax normale dans tous les cas [15]. Seul un patient avait eu une biopsie, dont la description était sommaire : « peau normale sans inflammation ni dépôt de mucine ou d'autre matériel ». L'œdème n'avait pas tendance à régresser ni à répondre aux thérapeutiques usuelles de l'acné (antibiotiques topiques et systémiques). Les auteurs concluaient à un œdème solide de la face lié à l'inflammation cutanée chronique causée par l'acné.

Plusieurs autres cas ont alors été décrits [36–38]. Les patients étaient généralement jeunes, dans leur 2^e décennie. La biopsie n'a que rarement été réalisée. Quand elle était faite, elle montrait – en dehors de signes compatibles avec une acné (comédons, occlusion des orifices folliculaires) – les éléments peu spécifiques suivants, déjà décrits dans les cas de maladie du Morbihan [38,39] :

- œdème du derme ;
- infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire périvasculaire ou périfolliculaire ;
- dilatation des vaisseaux sanguins ;
- dilatation des vaisseaux lymphatiques ;
- fibrose.

Ces tableaux d'œdème chronique du visage, similaires dans leur présentation clinique et histologique ainsi que dans leur absence de réponse aux traitements usuels de l'acné ou de la rosacée, ont été mis en parallèle par les auteurs, sans pour autant avoir été associés. Ainsi, Jansen par exemple écrivait qu'un œdème similaire pouvait survenir chez des patients ayant

de l'acné [8], quand les autres mentionnaient l'existence d'un tel œdème dans la rosacée [15,39].

C. Maladie du Morbihan et terminologie actuelle

1. La maladie du Morbihan dans les principaux ouvrages de référence en dermatologie

Dans la 6^e édition de l'ouvrage français *Dermatologie et Infections sexuellement transmissibles*, le terme « rosacée œdémateuse » est employé pour décrire les formes de rosacée comprenant un œdème induré localisé au front, mais aussi plus rarement au nez et aux joues. Les auteurs suggèrent que la maladie du Morbihan, aussi dénommée « œdème érythémateux facial supérieur », serait rattachée à ces formes œdémateuses de rosacée [40]. Il est également fait mention de l'« œdème facial induré (dur, solide) » dans le chapitre de l'acné, cité parmi les complications locales, mais sans spécifier « maladie du Morbihan » [41].

La 9^e édition du traité britannique de dermatologie *Rook's textbook of Dermatology* emploie le terme « maladie du Morbihan » à plusieurs occasions. Dans le chapitre « Rosacée », il est mentionné une première fois en tant que diagnostic différentiel de la rosacée phymateuse en précisant « solid facial lymphœdema (Morbihan disease) ». Plus loin dans le même chapitre, un nouveau paragraphe lui est accordé dans la partie des dermatoses faciales ayant une relation nosologique incertaine avec la rosacée, en précisant pour synonymes « solid facial œdema » (et non plus « lymphœdema ») et « lymphœdematous rosacea » [42]. Par ailleurs, la maladie du Morbihan apparaît également au chapitre « Acné », dans la partie des complications et comorbidités, avec pour sous-titre « solid facial edema (Morbihan disease) ».

Il est noté qu'il s'agit d'une complication rare de l'acné, mais aussi de la rosacée et du syndrome de Melkersson-Rosenthal [43].

La 9^e édition du *Fitzpatrick's Dermatology* distingue clairement l'« œdème persistant de la rosacée » de la maladie du Morbihan. En effet, pour les auteurs, la maladie du Morbihan désigne un œdème solide diffus de la partie supérieure du visage idiopathique et toute relation avec la rosacée est considérée comme douteuse. L'« œdème persistant de la rosacée » est quant à lui traité dans les sous-types rares de rosacée [44].

Enfin, dans la 4^e édition du traité américain *Bolognia's Dermatology*, la maladie du Morbihan est mentionnée à nouveau dans deux chapitres distincts, celui de la rosacée et celui de l'acné. Dans le premier, elle ne fait pas partie des sous-types de la rosacée mais est traitée au sein des dermatoses « rosacéiformes ». Les auteurs considèrent qu'il n'existe pas de lien établi entre la maladie de Morbihan et la rosacée [45]. En revanche, dans le chapitre « Acné », l'œdème solide de la face ou maladie du Morbihan est considéré comme une complication de l'acné : « an unusual and disfiguring complication of acne vulgaris is solid facial edema (Morbihan disease) » [46].

On remarque, dans ces précédents ouvrages, l'emploi des termes « œdème » ou « lymphoedème » sans distinction. L'œdème correspond à « [une] infiltration par un liquide séreux d'un tissu conjonctif de soutien » tandis que le lymphoedème est défini plus précisément par un « œdème plus ou moins dur touchant en général les membres, provoqué par une insuffisance congénitale ou acquise du drainage lymphatique » [47,48]. Ici, ils semblent être employés indifféremment, sans que personne ne se soit vraiment préoccupé de cette distinction.

2. Un cadre nosologique flou et non univoque

Ainsi, il semble persister, depuis la description princeps d'un cas de maladie du Morbihan à aujourd'hui, une incertitude quant à la nature même de cette entité : s'agit-il d'un œdème infiltré du visage idiopathique – comme décrit initialement, tout à fait indépendant d'une autre dermatose – ou peut-on raisonnablement l'associer à la rosacée ? Qu'en est-il des cas d'œdème infiltré du visage chez des patients ayant une acné évolutive ? Le terme peut-il s'employer indifféremment pour désigner toutes ces possibilités à la fois ?

Force est de constater, à la lecture des articles et des traités de dermatologie, qu'il règne une certaine confusion terminologique et qu'aucun consensus clair n'est établi.

D. Problématique et objectifs

Ce travail a pour but, à travers une revue narrative de la littérature, de faire la synthèse sur les connaissances actuellement disponibles sur la maladie du Morbihan en précisant ses caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques. Nous nous intéresserons également aux hypothèses physiopathologiques avancées à ce jour ainsi qu'aux options thérapeutiques disponibles et à leur efficacité. Enfin, nous nous proposerons d'essayer de clarifier le cadre nosologique de cette entité en mettant en parallèle les cas désignés comme maladie du Morbihan idiopathiques ou liés à la rosacée d'une part et ceux liés à l'acné d'autre part.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Revue de la littérature

Notre travail a consisté en une revue narrative de la littérature. Pour cela, une recherche bibliographique d'articles scientifiques a été menée le 17/01/2021, avec une dernière mise à jour effectuée le 03/04/2021, en interrogeant la base de données MEDLINE via PubMed sans limitation de date. Les mots clés choisis étaient organisés selon l'équation de recherche suivante : « Morbihan's disease » OR « Morbihan's syndrome » OR « rosacea AND edema » OR « rosacea AND lymphedema » OR « solid facial edema » OR « solid facial lymphedema » OR « chronic lymphedema AND face » OR « chronic edema AND face ». Les titres et résumés de l'ensemble des publications disponibles ont été lus afin d'identifier les articles éligibles. Nous avons retenu les articles en langues française, anglaise et allemande portant sur des cas de maladie du Morbihan, dont les critères d'inclusion et d'exclusion sont définis ci-dessous. En cas de doute à la lecture du titre et du résumé, les articles ont été lus en entier. Par ailleurs, la bibliographie des articles sélectionnés a été attentivement étudiée et les publications pertinentes supplémentaires incluses dans l'analyse finale. La démarche d'inclusion des articles est résumée dans le diagramme de flux présenté dans les résultats.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons dans un premier temps retenu tous les articles répondant d'emblée aux termes « maladie du Morbihan », « rosacée (lymph)œdémateuse » ou « œdème persistant de la

rosacée » dans le titre, le résumé ou les mots-clés, à condition de contenir une ou plusieurs observations. Dans le cas contraire, les articles étaient retenus si les cas décrits répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- œdème érythémateux infiltré du visage ou d'une partie du visage ;
- acquis ;
- chronique ;
- survenu indifféremment sur un terrain de rosacée préexistant ou non ;
- non attribué à une cause évidente : infectieuse, tumorale, auto-immune, inflammatoire, endocrinienne, iatrogène. En particulier, la clinique et l'histopathologie ne devaient pas permettre de retenir le diagnostic de sarcoïdose, de syndrome de Melkersson-Rosenthal ou de maladie de Crohn ;
- dans le cadre de la rosacée, il ne devait pas s'agir d'un œdème lié à une forme particulière de cette dermatose : rosacée fulminante, phymas, œdème transitoire d'une rosacée papulopustuleuse ou d'une rosacée granulomateuse.

Concernant les cas d'œdème solide de la face décrits comme liés à l'acné, nous avons décidé, dans un souci nosologique, de ne pas les inclure dans l'analyse globale mais d'en faire une partie distincte dans la discussion.

Par ailleurs, ont été exclus :

- les articles écrits dans une langue autre que le français, l'anglais ou l'allemand ;
- les doublons ;
- les revues générales, lettres à l'éditeur ou articles ne rapportant pas de cas clinique ou dont les informations n'étaient pas utilisables ;
- les articles dont le texte intégral n'était pas disponible.

C. Recueil des données et présentation des résultats

L'extraction des données a été réalisée par un seul et même investigateur à l'aide d'un formulaire standardisé précisant les caractéristiques démographiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives (**Annexe 1**).

Les informations complètes n'étaient pas toujours disponibles dans chaque article et il en résulte des données manquantes. Les variables qualitatives sont donc décrites par des effectifs et des pourcentages, et les variables quantitatives par des moyennes, en se basant sur l'effectif réel pour lequel la donnée en question était disponible et non sur l'effectif total.

Pour les caractéristiques cliniques, nous nous sommes aidés – dans un petit nombre de cas pour lesquels la description séméiologique était très sommaire – des photos, lorsque celles-ci étaient disponibles. Ainsi, si une atteinte du front était évidente sur la photo mais non précisée dans le texte, nous la prenions tout de même en compte. En cas de doute, seul le texte faisait foi.

Pour l'histopathologie, les éléments normalement visibles sur les colorations standards étaient considérés comme « absents » dès lors qu'ils n'étaient pas mentionnés dans la description. En revanche, les éléments qui nécessitaient des colorations spéciales ou l'utilisation de techniques d'immunohistochimie (par exemple une coloration au bleu alcian pour la recherche de mucine ou encore des colorations ou techniques d'immunohistochimie pour la recherche d'un excès de mastocytes) étaient considérés comme « absents » uniquement si cela était clairement spécifié. Dans le cas contraire, la donnée était considérée comme manquante et donc non prise en compte dans l'effectif total.

Concernant la prise en charge thérapeutique, la réponse au traitement était définie théoriquement de la manière suivante :

- une « réponse au traitement » désignait toute amélioration de l'œdème (l'amélioration des signes associés – comme les papulo-pustules en cas de rosacée sous-jacente – n'était pas prise en compte), avec une « réponse partielle » s'il restait encore de l'œdème, et une « réponse complète » s'il n'en restait plus. Dans les situations où l'auteur mentionnait une réponse « quasi-complète », nous l'avons comptabilisée dans « réponse complète » ;
- à l'inverse, l'« absence de réponse » était retenue s'il n'y avait eu aucune amélioration de l'œdème ;
- la « récurrence » était définie par la réapparition de l'œdème après une réponse complète et la « progression » après une réponse partielle.

Nous n'avons pas inclus d'analyses statistiques à ce travail, leur validité étant rendue discutable par le faible effectif de patients.

III. RESULTATS

L'analyse de la revue de la littérature est résumée dans un diagramme de flux (**Fig. 1**).

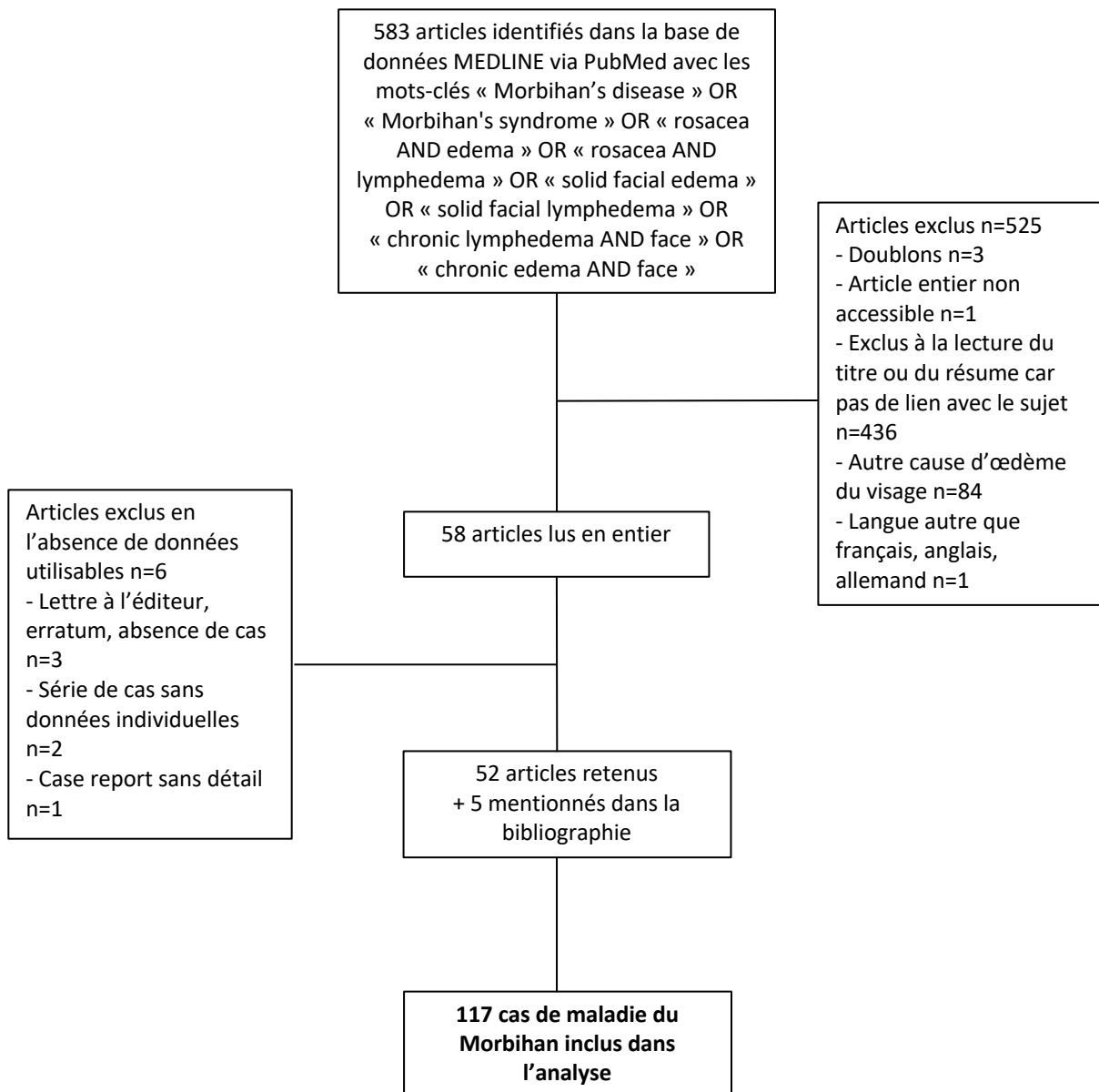


Figure 1 : diagramme de flux

Au total, 52 articles ont été retenus et lus en intégralité à l'issue de la recherche sur la base de données MEDLINE, auxquels ont été ajoutés 5 articles mentionnés dans la bibliographie des articles sélectionnés et répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion. Il s'agissait de 42 observations isolées et de 15 séries de cas de petit effectif comprenant entre 2 et 14 cas.

Nous avons ainsi identifié et inclus dans l'analyse finale 117 cas de maladie du Morbihan.

A. Caractéristiques démographiques

Il s'agissait de 78 hommes et de 39 femmes avec un sex-ratio homme/femme de 2/1. L'âge moyen au diagnostic était de 54,7 ans +/- 13,6 (extrêmes allant de 17 à 88 ans). Aucun cas pédiatrique n'était identifié. L'origine géographique n'était précisée clairement que pour 42 cas, parmi lesquels 22 européens, 16 asiatiques (6 japonais, 6 coréens, 1 chinois et 3 sans précision), 1 turc, 1 amérindien, 1 antillais et 1 indien. Dans les cas où l'origine n'était pas précisée, nous avons pu, à l'aide des photos disponibles pour 37 cas, identifier 25 patients d'origine européenne supplémentaires, soit au total 46 cas sur 79 (58%).

B. Caractéristiques cliniques

Le durée moyenne d'évolution entre l'apparition des symptômes (un œdème érythémateux permanent du visage) et le diagnostic était précisée pour 80 patients et était de 32,1 mois (soit 2,6 ans) avec des extrêmes allant de moins d'un mois à 20 ans.

Cinq patients avaient un œdème érythémateux centofacial sans plus de précision. Pour les autres, les régions du visage atteintes étaient le front dans 41 cas (37%), la glabella dans 25 cas (22%) les joues dans 38 cas (34%), les paupières dans 87 cas (78%), la région

périorbitaire dans 62 cas (55%) et le nez dans 18 cas (16%). Un œdème de la joue gauche s'étendant jusqu'à la lèvre supérieure était décrit chez un patient. Un seul patient avait une atteinte du menton. On note également que 52 cas (46%) avaient une atteinte uniquement palpébrale ou périorbitaire, parmi lesquels 18 cas (16%) d'atteinte palpébrale isolée.

L'œdème était bilatéral dans 71 cas sur 98 (72%), unilatéral dans 17 cas (17%) et unilatéral avec bilatéralisation secondaire dans 10 cas (10%). Une asymétrie était notée dans 39 cas (40%).

En dehors de l'érythème qui pouvait s'étendre au-delà des zones œdématisées, d'autres lésions du visage étaient mentionnées : 27 patients sur 112 avaient des télangiectasies (24%), 17 des papules (15%), 6 des pustules (5%) ; un seul se plaignait de flush. Il n'y avait aucun cas de comédon ou de nodule. Une séborrhée était décrite dans 6 cas (5%). Par ailleurs on notait un cas associé à un rhinophyma [49] et un cas avec une éruption acnéiforme péri-orale [50], sans argument suffisant pour une acné en l'absence de comédon. Enfin, dans deux cas il était décrit une évolution pachydermique [2,51].

La majorité des patients n'avait aucune plainte associée (n=48/82 ; 59%). Pour les autres, les principaux symptômes sont résumés dans le **tableau 2**. Aucun n'avait de douleurs neuropathiques ou de dysesthésie du visage, ni de paralysie faciale périphérique ou centrale. La principale gêne résultait d'une obstruction visuelle avec amputation d'une partie du champ visuel chez 22 patients (27%), liée à un œdème palpébral conséquent, sans baisse d'acuité visuelle.

Tableau 2 : symptômes du visage associés à l'œdème

| | n (% si significatif) | Référence |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Aucune plainte | 48/82 (59%) | [2–4,6,7,16,30,31,34,52–76] |
| Tiraillement | 1 | [51] |
| Prurit | 3 | [2,77] |
| Sensation de chaleur | 2 | [78,79] |
| Douleurs nociceptives | 1 | [77] |
| Douleurs neuropathiques/dysesthésie | 0 | |
| Paralysie faciale | 0 | |
| Larmoiement | 3 | [49,72,80] |
| Obstruction visuelle | 22 (27%) | [31,49,51,62,72,81–90] |
| Baisse d'acuité visuelle | 0 | |
| Flou intermittent | 2 | [80,85] |
| Xérophtalmie | 3 | [79,86,89] |
| Érythème conjonctival | 1 | [79] |
| Conjonctivite | 1 | [50] |
| Chalazion | 0 | |
| Orgelet | 1 | [31] |
| Madarose | 2 | [58,91] |

Concernant le terrain, il existait un antécédent de rosacée chez 31 patients sur les 83 pour lesquels l'information était donnée, soit 37%. Trois patients ont eu de l'acné pendant l'enfance ou l'adolescence, n'ayant pas persisté à l'âge adulte [7,56,90] ; 2 d'entre eux ont ensuite développé une rosacée [7,90]. On notait 1 cas associé à un lupus miliaire disséminé du tronc [67] et 2 cas associés à des anomalies primaires des vaisseaux lymphatiques : un patient avec un lymphœdème pénoscrotal primaire [82] et un patient avec une dysplasie primaire des vaisseaux lymphatiques [34]. Quatre patients avaient un antécédent de dysthyroïdie, soit sous

la forme d'une maladie de Hashimoto (n=3) [68,71,87] soit d'une hypothyroïdie sans plus de précision (n=1) [51]. Aucun n'avait d'anomalie du bilan thyroïdien au moment du diagnostic de maladie du Morbihan.

La recherche de facteurs aggravants l'œdème du visage était mentionnée chez 18 patients, parmi lesquels 11 constataient une aggravation après l'exposition solaire, 2 après l'ingestion d'aliments épicés ou très chauds et 1 après des variations de température ou par temps venteux.

C. Caractéristiques histologiques

Un examen histologique sur biopsie cutanée en zone atteinte était réalisé chez 106 patients. Pour 9 d'entre eux il n'y avait pas de description détaillée disponible.

Les principales caractéristiques étaient un œdème dermique dans 65 cas sur 97 (67%), une dilatation des vaisseaux du derme (sanguins ou lymphatiques) dans 71 cas (73%), un infiltrat lympho-histiocytaire dans 77 cas (79%), des granulomes sans nécrose caséuse dans 29 cas (30%) et la présence de mastocytes en excès dans 49 cas sur 63 (78%).

1. Œdème du derme

Soixante-cinq patients avaient un œdème dermique (67%), dont la localisation était précisée chez 13 d'entre eux. Il intéressait le derme superficiel dans 9 cas et à la fois le derme superficiel et profond dans 4 cas.

2. Dilatation des vaisseaux

Au total, 71 cas (73%) avaient des vaisseaux sanguins ou lymphatiques dilatés dans le derme : 17 cas sur 71 (24%) avaient une dilatation des deux types de vaisseaux à la fois, 30 cas (42%) une dilatation des vaisseaux lymphatiques uniquement - avec pour 18 d'entre eux la mention d'expression du marqueur D2-D40 - et 18 (25%) une dilatation des vaisseaux sanguins uniquement. Pour les 6 cas restants, il n'y avait pas de précision sur le type de vaisseaux dilatés.

3. Infiltrat inflammatoire

Au total, 80 patients avaient un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire ou périfolliculaire (82%). Chez 36 patients sur 80 (45%) il était à la fois périvasculaire et périfolliculaire, dans 19 cas (24%) uniquement périvasculaire et dans 11 cas (14%) uniquement périfolliculaire. Aucune précision n'était donnée pour les 14 patients restants. L'infiltrat lympho-histiocytaire contenait également des plasmocytes dans 13 cas.

4. Granulomes

Des granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse étaient mis en évidence chez 29 patients (30%). Leur localisation était précisée dans 19 cas : 12 cas périlymphatiques, 4 cas périvasculaires et 5 cas périfolliculaires. Parmi eux, 2 cas étaient à la fois périlymphatique et périvasculaire et 1 cas périlymphatique et périfolliculaire.

Chez 3 patients ayant des granulomes périlymphatiques, il était noté la présence d'histiocytes intralymphatiques, visibles à la coloration hématoxyline éosine [53] ou après marquage CD68 [55,70].

5. Mastocytes en nombre élevé

Une recherche de mastocytes était mentionnée chez 63 patients. Elle était positive chez 53 patients avec un nombre anormalement élevé de mastocytes pour 49 d'entre eux (78%). La méthode de détection des mastocytes reposait soit sur des colorations spéciales - bleu de toluidine (n=10), bleu alcian (n=1) ou Giemsa (n=6) – soit sur des techniques d'immunohistochimie – tryptase ou cKIT (n=29). Dans 7 cas, la méthode n'était pas précisée.

6. Autres éléments notables

Une atteinte de l'épiderme était décrite chez 3 patients avec une acanthose (n=1) [80] ou une hyperkératose (n=2) [63,87]. Quelques dépôts de mucine visibles à la coloration bleu alcian étaient présents chez 4 patients [2,50,66,92] sans que cela soit suffisant pour retenir un autre diagnostic (notamment un lupus).

Il y avait 17 cas de fibrose périfolliculaire, 12 d'élastose et 15 d'hyperplasie sébacée ; 13 avaient un aspect de folliculite avec mise en évidence de Demodex dans 8 cas. Une perte des fibres élastiques et du collagène était détectée à la coloration Weigert Van Gieson chez un patient [89]. Enfin, la présence de quelques éosinophiles au sein de l'infiltrat inflammatoire était mentionnée chez 2 patients [56,85] et il existait un aspect de vascularite chez un autre [87].

D. Caractéristiques paracliniques

1. Examens biologiques

Les auteurs mentionnaient la réalisation d'un bilan sanguin dans 68 cas, avec dans 7 cas un « bilan standard normal » sans plus de précision. Le dosage des ANA était négatif dans 22 cas sur 24, non significatif à 1/80^e dans 1 cas [66] et significatif à 1/640^e sans argument pour une maladie auto-immune – notamment pour un lupus – dans 1 cas [16]. Le dosage de l'ECA chez 9 patients était normal. Une IDR à la tuberculine pratiquée chez 2 patients était négative ou non significative et le test Quantiféron était normal chez 1 patient. La fonction thyroïdienne était normale dans tous les cas où elle était explorée, y compris chez les patients avec un antécédent de dysthyroïdie.

2. Imagerie

Au total, 42 patients ont eu au moins un examen d'imagerie tout type confondu (36%). Ils étaient destinés à l'exploration locorégionale ou à la recherche d'une anomalie systémique dans le cadre du diagnostic différentiel. Le détail des imageries est présenté dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : explorations radiologiques

| Imagerie | Effectif | Résultat | Références |
|-------------------------------------|-----------------|---|---|
| Radiographie paranasale | N=1 | Normal | [54] |
| Scanner du massif facial | N=21 | Normal ou œdème et infiltration des tissus mous sans autre anomalie | [31,34,54,63,64,72,76,80,81,86,88,89] |
| IRM cérébro-faciale | N=9 | Normal ou œdème | [16,59,60,66,71,87,91] |
| IRM des orbites | N=3 | Normal | [52,59,88] |
| Radiographie du thorax | N=16 | Normal | [4,7,30,34,49,50,52,67,72,82–84,87,89,93] |
| Scanner thoracique haute résolution | N=6 | Normal | [52,59,66,67,82,93] |
| Echographie abdominale | N=4 | Normal | [34,52,84,89] |
| IRM corps entier | N=1 | Normal | [55] |

3. Examens allergologiques

Des explorations allergologiques étaient mentionnées chez 15 patients : 12 ont eu la batterie standard de patch-tests (nord-américaine ou britannique) avec chez 6 d’entre eux une réaction de contact urticarienne aux fragrances mix, au benzaldéhyde, au baume du Pérou, à l’aldéhyde cinnamique ou à l’acide citrique [94]. Les autres étaient négatifs.

E. Traitement et évolution

La prise en charge thérapeutique était rapportée chez 109 patients au total. Celle-ci comprenait des traitements médicaux, ou des techniques chirurgicales – conventionnelles ou par laser – ou des injections intralésionnelles de corticoïde, ou des techniques de drainage lymphatique. Sur les 109 patients, 37 (34%) avaient eu au moins un traitement médical antérieur à la consultation. Au total, jusqu'à 4 lignes étaient essayées sans tenir compte des traitements antérieurs.

Étant donné le nombre important de traitements et de modalités différentes pour une même molécule, nous avons choisi de présenter les résultats par catégorie de traitement d'une part et, d'autre part, par grandes classes de molécules pour la catégorie « traitement médical ». Nous préciserons dans un premier temps les traitements médicaux reçus antérieurement.

1. Traitements antérieurs à la consultation

Au total, 37 patients (34%) avaient déjà reçu au moins un traitement avant la première consultation, celui-ci étant le plus souvent simplement cité sans information sur la posologie et la durée (**Tableau 4**). Pour 2 d'entre eux, le nom des molécules n'était pas précisé [62,90]. En moyenne, ils avaient eu 1,8 traitements antérieurs (entre 1 et 8 molécules différentes).

Tableau 4 : traitements reçus antérieurement

| Traitement | Posologie | Durée | Références |
|---|-----------------------|----------------------|-------------------------------|
| Anti-infectieux topiques n=5 | NC | NC | |
| Métronidazole n=3 | | | [6,74,81] |
| Gentamicine n=1 | | | [58] |
| Sans précision n=1 | | | [53] |
| Antifongiques topiques n=3 | NC | NC | |
| Kétoconazole n=2 | | | [16,75] |
| Clotrimazole n=1 | | | [58] |
| Dermocorticoïdes n=5 | NC | NC | [6,53,57,58,66] |
| Corticoïdes oraux n=6 | | | |
| Prednisone n=3 | 1 mg/kg/j ou NC | NC | [62,69,91] |
| Sans précision n=3 | NC | | [49,57,84] |
| Méthylprednisolone bolus n=2 | 500 mg IV ou NC | 3 jours ou NC | [16,71] |
| Antibiotiques oraux n=20 | | | |
| <i>Cyclines n=18</i> | | | |
| Doxycycline n=10 | 100 ou 200 mg/j ou NC | 1,4 ou 6 mois ou NC | [16,52,53,57,62,79 -81,92] |
| Minocycline n=4 | 100 mg/j ou NC | 5 mois ou NC | [50,67,69,92] |
| Limécycline n=1 | NC | NC | [4] |
| Tétracycline n=3 | NC | NC | [49,71,93] |
| <i>Macrolides n=1</i> | | | |
| Clarithromycine n=1 | NC | NC | [71] |
| <i>Sans précision n=1</i> | NC | NC | [59] |
| Ibuprofène à forte dose n=1 | NC | NC | [53] |
| Dapsone n=2 | 100 mg/j ou NC | NC | [53,71] |
| Antipaludéens n=10 | | | |
| Chloroquine* n=5 | 200 mg/j ou NC | NC | [2,16,71,91] |
| Hydroxychloroquine n=5 | NC | Plusieurs mois ou NC | [16,53,60,71,73] |
| Méthotrexate n=1 | NC | NC | [53] |
| Antihistaminique oral n=4 | | | |
| Kétotifène n=1 | NC | NC | [71] |
| Sans précision n=3 | NC | NC | [54,57,80] |
| Isotrétinoïne n=3 | NC | 6 mois ou NC | [71,78,92] |
| Thalidomide n=1 | NC | NC | [60] |

NC : non connu ; IV : intraveineux ; sem : semaines

* : en association à la prednisone pour 1 patient

Chez un seul patient traité par isotrétinoïne à une dose non connue, une efficacité partielle était notée mais avec récurrence à l'arrêt [78]. Dans tous les autres cas, il n'y avait pas eu d'efficacité des traitements antérieurs.

On précisera qu'un patient sur les 3 ayant eu de l'isotrétinoïne a ensuite continué le traitement avec la même molécule, selon des posologies et des durées différentes [78]. Les 2 autres n'ont pas eu de nouvelle ligne de traitement médical mais ont eu soit une prise en charge chirurgicale [92], soit des injections intralésionnelles de corticoïdes [71].

2. Traitement médical

Les classes médicamenteuses les plus souvent employées étaient les antibiotiques oraux, les corticoïdes et les rétinoïdes. Le détail des molécules prescrites ainsi que leur efficacité respective sont précisés dans les **tableaux 5 et 6**.

a) Antibiotiques oraux

Tableau 5 : synthèse des antibiotiques oraux prescrits et leur efficacité

| Traitement et posologie | Durée | Efficacité | Références |
|---|------------------|---------------------|------------------|
| Doxycycline n=17 | | | |
| 100 mg/j n=5 | 1 à 7 mois | AR | [57,71,87,92] |
| 200 mg/j n=7 | 6 sem à 12 mois | 2 AR ; 1 RP* ; 4 RC | [61,63,85,86] |
| 500 mg 2x/j n=1 | 12 mois | AR | [92] |
| NC n=4 | NC | AR | [62,77,92,95] |
| Doxycycline à libération modifiée (doxycycline monohydrate) n=2 | 3 mois et 6 mois | 1 AR** ; 1 RC | [56,61] |
| 40 mg/j | | | |
| Limécycline n=2 | | | |
| 300 mg 2x/j n=1 | 3 mois | AR | [83] |
| 408 mg/j n=1 | 4 mois | AR | [92] |
| Minocycline n=7 | | | |
| 100 mg/j n=5 | 3 sem à 7 mois | 2 AR ; 2 RP ; 1 RC | [63,65,66,71,75] |
| 200 mg/j n=1 | 6 sem | AR | [31] |
| NC n=1 | NC | AR | [95] |
| Tétracycline n=5 | | | |
| 500 mg 2x/j n=3 | 6 sem ou NC | AR** | [31] |
| NC n=2 | NC | AR dont 1** | [6,57] |
| Métronidazole n=3 | | | |
| 500 mg/j n=2 | NC | AR | [71,87] |
| 1 g/j n=1 | NC | AR | [16] |
| <i>NC : non connu ; AR : absence de réponse ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; sem : semaine</i> <i>* : En association à un traitement chirurgical</i> <i>** : Amélioration de l'érythème mais pas de l'œdème</i> | | | |

Certains auteurs ont suggéré une corrélation entre l'efficacité du traitement par cycline et l'augmentation du nombre de mastocytes. Parmi les 33 patients ayant reçu des cyclines, 19 avaient à l'examen histologique un nombre augmenté de mastocytes (information non disponible pour 11 patients). On notait une réponse complète chez 6 d'entre eux (31%), une réponse partielle chez 2 (11%) et une absence de réponse chez 11 (58%). Il est donc difficile de conclure.

b) Corticoïdes

Tableau 6 : synthèse des corticoïdes prescrits et leur efficacité

| Traitement et posologie | Durée | Efficacité | Références |
|--|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Prednisolone orale n=7 Entre 15 et 50 mg/j n=6 NC n=1 | 1 mois à 3 ans ou NC NC | AR et 1 RP* RP | [52,63,70,88,92] [95] |
| Prednisone orale n=4 0,5 à 1 mg/kg mg/kg n=2 NC = 2 | 4 sem ou NC NC | RP dont 1* AR ou RP* | [76,79] [62,81] |
| Béthaméthasone orale n=1 1,5 mg/j | 1 sem | AR | [66] |
| Méthylprednisolone n=1 250 mg NC | 2 jours 1 fois/sem 6 sem | AR AR | [57] [92] |
| <i>NC : non connu ; AR : absence de réponse ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; sem : semaine ; IV : intraveineux</i> * : Récurrence à l'arrêt du traitement | | | |

c) Isotrétinoïne

Les posologies et les durées de traitement étaient variables selon les publications, entre 10 et 80 mg/j, sur des durées allant de 3 à 24 mois au total. Sur 29 patients traités par isotrétinoïne, 13 n'ont pas eu de réponse (45%), 6 une réponse partielle (21%) - dont 3 avec récurrence à l'arrêt - et 9 une réponse complète (31%). La réponse au traitement n'était pas précisée chez 1 patient. Les patients avec réponse complète avaient tous reçu de l'isotrétinoïne à forte dose (40-80 mg/j) et au long cours (10 à 24 mois).

d) Associations de traitements

Certains patients ont reçu des combinaisons de traitement, détaillées dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : synthèse des combinaisons de traitements prescrites et leur efficacité

| Traitement et posologie | Durée | Efficacité | Références |
|---|--|----------------|------------------------|
| Doxycycline orale et antihistaminique n =1 100 mg/j et NC | 2 mois | AR | [54] |
| Doxycycline et prednisolone n=1 200 mg/j et 20 mg/j puis 10 mg/j | 12 sem 2 sem puis 1 sem | RC | [85] |
| Minocycline et fexofénadine n=1 100 mg/j et 60 mg/j | 4 sem | AR | [65] |
| Minocycline et hydroxyzine n=1 NC | 3 mois | AR | [64] |
| Métronidazole et prednisolone n=1 400 mg/j et 30 mg/j | 4 mois puis métronidazole seul 200 mg/j | RP | [30] |
| Isotrétinoïne et prednisone n=1 40 mg/j et NC | NC et 4 sem | RP | [80] |
| Isotrétinoïne et déflazacort n=1 20 mg/j et 30 mg/j | 1 mois déflazacort, poursuite isotrétinoïne | RC* | [78] |
| Isotrétinoïne et thalidomide n=1 20 mg/j et 100 mg/j | 5 mois** | AR | [58] |
| Isotrétinoïne et furosémide n=1 0,5 mg/kg/j et 40 mg/j | 3 mois | AR | [91] |
| Isotrétinoïne et kétotifène n=4 0,7 mg/kg/j et 2 mg/j n=1 20 mg/j et 1 mg/j n=1 20 mg/j et 2 mg/j n=2 | 4 mois 6 mois et 2 mois 4 sem | RC RP AR | [7] [64] [71,87] |
| Prednisone et thalidomide n=1 Dose NC | NC | AR | [16] |

NC : non connu ; AR : absence de réponse ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; sem : semaine

* : Récidive à l'arrêt des corticoïdes oraux donc reprise de l'association

** : Arrêt thalidomide car effets secondaires (non précisés)

e) *Autres traitements médicamenteux*

Les autres molécules prescrites sont détaillées dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : synthèse des autres molécules prescrites et leur efficacité

| Traitement et posologie | Durée | Efficacité | Références |
|---|-------------------|--------------------|--------------|
| Thalidomide n=5 100 mg/j | 1 à 14 mois ou NC | 2 AR ; 1 RP ; 2 RC | [2] |
| Hydroxychloroquine n=1 400 mg/j | NC | AR | [16] |
| Nivaquine n=1 NC | NC | AR | [2] |
| Méthotrexate n=2 15 mg/sem NC | 8 mois NC | AR AR | [53] [81] |
| Adalimumab n=1 NC | NC | AR | [81] |
| Dapsone n=1 50 mg/j | 2 mois | AR | [67] |
| Clofazimine n=1 100 mg 3x/j | NC | AR | [16] |
| Tripterygium wilfordii^a n=1 60 mg/j | Au moins 6 sem | RP | [60] |
| Furosémide n=2 60 mg/j | Long cours | RC | [16] |
| Furosémide 60 mg en alternance avec spironolactone 75 mg n=1 | Long cours | RP* | [16] |
| Kétotifène n=1 1 mg/j | 1 mois | AR | [56] |
| Omalizumab n=1 450 mg 1 fois puis 300 mg par mois | 7 mois | RC | [83] |
| Ivermectine n=1 21 mg toutes les 2 à 4 sem | NC | RP** | [53] |

NC : non connu ; AR : absence de réponse ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; sem : semaine

* : complétée par une blépharoplastie

** : en association à des injections intra-lésionnelles de triamcinolone

^a : *Tripterygium wilfordii*, plante dans la médecine chinoise

3. Traitement chirurgical

a) *Traitement chirurgical conventionnel*

Quarante patients sur 109 ont eu un traitement chirurgical (37%), en première intention dans 21 cas (52%). Il s'agissait soit d'une blépharoplastie chez 39 patients, soit d'un *debulking* de la région infraorbitaire dans 1 cas (excision du tissu festonné et œdémateux en excès) ; 15 patients ont eu une chirurgie bilatérale, sachant que pour 8 patients cette information n'était pas précisée.

Une réponse était obtenue après la chirurgie chez presque tous les patients (36 cas sur 39, soit 92%). Dans 1 cas, aucune information sur la réponse au traitement n'était mentionnée et dans 3 autres elle était jugée insuffisante.

Au total, 18 cas sur 39 ont eu une réponse complète (46%) et 18 autres une réponse partielle.

Parmi les patients avec réponse complète, 10 ont eu une récurrence (56%) dans un délai de moins de 6 mois à 5 ans (délai non précisé pour 4 patients). Pour les 8 patients qui n'ont pas eu de récurrence, le délai de suivi n'était pas mentionné précisément, hormis chez 1 patient qui n'a pas eu de récurrence avec un suivi de 84 mois.

Parmi les patients avec réponse partielle, 9 ont eu une progression (50%) dans un délai de 3 mois à 5 ans (délai non précisé pour 3 patients). Pour les 9 patients qui n'ont pas eu de progression, le délai de suivi n'était pas mentionné précisément chez 6 patients. Les 3 autres patients n'ont pas eu de progression à 1 mois post-opératoire, 6 mois et 13 mois.

La majorité des patients n'a eu qu'une seule opération (30 cas soit 75%), 9 en ont eu une deuxième avec, pour l'un d'eux, une première opération à gauche puis une deuxième à droite,

et 1 patient a été opéré à 3 reprises (une fois à gauche, une fois à droite et une dernière opération bilatérale).

Le traitement chirurgical était isolé chez 33 patients (82%). Trois patients ont eu une injection intralésionnelle de triamcinolone en même temps (dose de 40 mg dans 2 cas). Deux patients ont eu des séances de drainage lymphatique associées à l'application de crème à base d'oxytétracycline en post-opératoire ; 1 patient a eu une corticothérapie orale en post-opératoire, sans précision de dose et de durée. Enfin, 1 patient a eu un traitement par rifampicine et dexaméthasone au décours de la chirurgie.

Les réponses aux traitements sont précisées dans le **tableau 9**.

Tableau 9 : synthèse de la réponse au traitement chirurgical seul ou en association

| Traitement | Efficacité | Récurrence/ Progression | Délai de la récurrence/progression | Références |
|---|--------------------------------|----------------------------|---|--|
| Chirurgie seule n=33 | 3 AR 11 RP 18 RC 1 NC | N=5 N=10 | Moins de 6 mois à 5 ans | [92,95] [31,62,67,86,89,90,92] [59,72,92,95] [55] |
| Chirurgie et injection intralésionnelle de triamcinolone n =3 | 3 RP | N=2 | 6 mois et 3 ans | [56,71,81] |
| Chirurgie puis drainage lymphatique et crème d'oxytétracycline n=2 | 2 RP | N=0 | Pas de progression à 6 mois et 13 mois | [71,87] |
| Chirurgie puis corticothérapie orale sans précision n=1 | RP | N=1 | NC | [16] |
| Chirurgie puis rifampicine et dexaméthasone n=1 | RP | N=1 | 3 mois | [51] |

NC : non connu ; AR : absence de réponse ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète

Le traitement chirurgical était bien toléré sans complication, hormis 2 patients qui ont eu un ectropion post-opératoire [90,92].

b) Traitement chirurgical par laser

Un patient a eu une blépharoplastie des paupières supérieure et inférieure droites avec une technique utilisant un laser CO2 [49]. Une réponse partielle était obtenue et il n'y a pas eu de progression au cours des 6 mois suivants. Un traitement par isotrétinoïne faible dose était débuté en post-opératoire.

4. Injection intralésionnelle de corticoïdes

Treize patients sur 109 ont eu un traitement par injections intralésionnelles de corticoïdes (12%). Dans 11 cas il s'agissait de triamcinolone, dans 1 cas de dexaméthasone et dans 3 cas d'un mélange équimolaire de triamcinolone et de dexaméthasone. Dans 12 cas les injections étaient faites dans les paupières et dans 1 cas dans la région infraorbitaire.

Dans 5 cas le traitement était administré une seule fois et dans 5 cas il était répété une 2^e fois à 6 mois, 10 mois ou 1 an (délai non connu pour 2 patients) en raison d'une récurrence. Les 3 autres patients ont eu des injections répétées, respectivement toutes les 4 semaines pendant 15 mois (avec poursuite au-delà de 15 mois pour la paupière controlatérale), ou toutes les 6-8 semaines (durée totale non mentionnée), ou tous les 3 mois pendant 11 mois. Trois patients ont eu les injections en même temps qu'un traitement chirurgical.

Une réponse était obtenue chez 11 patients sur 13 (85%) : elle était complète dans 3 cas, sans récurrence à 8 mois chez l'un deux et sans précision sur le suivi chez les 2 autres. Elle était partielle dans 8 cas, sans récurrence à 3 mois chez l'un deux, avec une récurrence chez un autre et sans précision sur le suivi chez les 6 patients restants.

5. Techniques de drainage lymphatique

Deux patients étaient adressés en service de médecine physique et de réadaptation après échec d'au moins une ligne de traitement médical et ont eu une thérapie décongestive combinée (TDC) [57]. Celle-ci consistait en une combinaison de drainage lymphatique manuel, de compression de la zone atteinte par un masque, d'exercices visant à favoriser le drainage lymphatique et d'une éducation thérapeutique. Pour 1 patient, une diminution de l'œdème était notée après 10 séances et une disparition complète après un mois de TDC. Pour le 2^e patient, une diminution de l'œdème était notée après 15 séances. La durée de suivi et l'efficacité à long terme n'étaient pas mentionnées.

Deux autres patients ont également eu des techniques de drainage lymphatique manuel associées à une thérapie de compression, sans succès [34,56].

Dix patients supplémentaires ont eu des séances de drainage lymphatique en dehors d'une thérapie décongestive combinée, soit après traitement chirurgical dans 8 cas [71,86,87], soit en parallèle d'injection intralésionnelle de triamcinolone dans 1 cas [71], soit de manière isolée dans 1 cas [6].

Un patient a eu une thérapie de compression nocturne associée à un traitement par isotrétinoïne, poursuivie seule à l'arrêt du traitement médicamenteux à 20 mois [54].

5.6. Synthèse des traitements avec réponse complète

Les traitements ayant permis d'obtenir une réponse complète sont listés ci-dessous :

- isotrétinoïne seule à haute dose (40 à 80 mg/j) et à long terme (10 à 24 mois) chez 9 patients, avec une durée de suivi sans récurrence entre 1 et 36 mois [54,58,96]. Un patient supplémentaire traité de la même manière avait eu une réponse partielle [68] ;
- isotrétinoïne à haute dose 0,7 mg/kg/j associée au kétotifène 2 mg/j 4 mois chez 1 patient, avec une durée de suivi sans récurrence non précisée [7] ;
- doxycycline seule 200 mg/j entre 5 et 12 mois chez 4 patients avec une durée de suivi sans récurrence entre 6 et 14 mois [63] ;
- doxycycline à libération modifiée 40 mg/j 6 mois chez 1 patient, sans récurrence à 51 mois de suivi [61] ;
- doxycycline 200 mg/j 12 semaines associée à la prednisolone 20 mg/j 2 semaines chez 1 patient, avec une durée de suivi sans récurrence non précisée [85] ;
- minocycline 100 mg/j 6 mois chez 1 patient, avec une durée de suivi sans récurrence non précisée [65] ;
- thalidomide seule 100 mg/j pendant 1 et 14 mois chez 2 patients, avec une durée de suivi sans récurrence non précisée [2] ;
- omalizumab 1 injection sous-cutanée de 450 mg puis 300 mg tous les mois pendant 7 mois chez 1 patient, sans récurrence après 5 mois de suivi [83] ;
- furosémide seul 60 mg/j ou en alternance 1 jour sur 2 avec spironolactone 75 mg chez 3 patients, sans récurrence entre 1 et 16 ans [16].

Une réponse complète était également obtenue avec l'association d'une corticothérapie orale (déflazacort 30 mg/j) et d'isotrétinoïne (20 mg/j) chez 1 patient, suivie d'une récurrence rapide à l'arrêt de la corticothérapie [78].

Concernant le traitement chirurgical, 46% des cas ont eu une réponse complète, suivie d'une récurrence dans 55% des cas.

IV. DISCUSSION

A. Synthèse des connaissances sur la maladie du Morbihan

Notre revue de la littérature a permis d'identifier 117 patients atteints de maladie du Morbihan, essentiellement sous forme d'observations cliniques isolées ou de petites séries de cas. D'après cette étude, la maladie du Morbihan se définit comme un œdème érythémateux chronique du visage sans tendance à la régression spontanée, touchant dans tous les cas la région médiofaciale et plus précisément les 2/3 supérieurs du visage (front, paupières, région périorbitaire, joues, nez). Aucune localisation extra-faciale n'est décrite à ce jour. L'atteinte est le plus souvent bilatérale et une asymétrie est notée dans 40% des cas, tous confondus. Une localisation exclusivement palpébrale ou périorbitaire de l'œdème n'est pas rare et ne doit pas mettre en défaut le diagnostic si la démarche diagnostique n'a pas permis d'aboutir à une autre cause. En général, le patient ne ressent aucune gêne. Rarement, il décrit une sensation de chaleur, de tiraillement ou de prurit. La gêne la plus importante rapportée dans notre étude était l'obstruction visuelle avec amputation d'une partie du champ visuel chez les patients avec un œdème palpébral conséquent. Dans ces situations, la demande thérapeutique était généralement forte et aboutissait le plus souvent à une prise en charge chirurgicale. Cette obstruction visuelle n'était pas associée à une baisse d'acuité visuelle, mais il pouvait exister un larmoiement ou un flou intermittent.

La maladie du Morbihan touche plus fréquemment les hommes (ratio homme/femme de 2/1) dans leur 5^e décennie avec un âge moyen au diagnostic d'environ 55 ans. Il n'y a aucun cas d'atteinte pédiatrique dans la littérature. On observe en général un long délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, en moyenne 2,7 ans, ce qui peut être expliqué d'une part par l'absence de gêne ressentie par le patient qui tarde alors à consulter, et d'autre part par une errance diagnostique, notamment lorsque l'atteinte est trompeuse (atteinte palpébrale unique avec un délai avant que le patient ne soit vu par un dermatologue). La maladie du Morbihan ne concerne pas exclusivement les patients à peau claire – bien qu'ils soient majoritaires – comme le confirme la description de patients de diverses origines (asiatique, turque, amérindienne, antillaise et indienne). La diversité géographique est probablement un peu plus large que ce que nous avons décrit car certains articles inclus dans l'analyse étaient publiés par des centres mexicains [58], brésiliens [64,93], portoricains [79] ou marocains [91], mais sans préciser l'origine des patients. De plus, il existe probablement des observations isolées publiées dans des journaux non référencés dans la base de données MEDLINE qui n'ont donc pas été inclus.

Les signes cutanés associés à l'œdème et l'érythème étaient principalement des télangiectasies, des papules ou des pustules dans la moitié des cas. Aucun n'avait de comédon ou de nodule. Un peu plus d'un tiers des patients avait un antécédent de rosacée au moment du diagnostic. Ces éléments d'une part, et la localisation centrofociale de l'œdème érythémateux d'autre part sont suggestifs d'une relation avec la rosacée, bien qu'ils ne rendent pas compte de l'ensemble des cas décrits. Les autres antécédents remarquables étaient l'existence d'une anomalie primaire des vaisseaux lymphatiques ou d'une dysthyroïdie bien contrôlée au diagnostic, qui ne dépassaient pas 5% des cas chacun.

Sur le plan histologique, les éléments les plus fréquemment décrits étaient un œdème du derme, une dilatation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, avec une prédominance de vaisseaux lymphatiques, un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire ou périannexiel et une augmentation du nombre de mastocytes. Pris séparément, on remarque que ces éléments peuvent se voir dans d'autres dermatoses et ne sont pas spécifiques de la maladie du Morbihan.

Dans une étude rétrospective comportant 14 patients [95], les auteurs ont cherché à mettre en évidence de manière objective l'augmentation du nombre de mastocytes comparativement à un témoin positif en peau saine et en ont fait une quantification avec un immunomarquage CD117. Ils ont ainsi confirmé la plus grande densité des mastocytes, bien qu'inférieure à ce qui est décrit dans les formes de rosacée érythrocouperosique ou dans le rhinophyma [97]. Cependant, cette quantification est très relative et il est difficile de lui accorder une valeur particulière. Le seul cas sans excès de mastocytes n'avait pas de dilatation des vaisseaux lymphatiques, mais cette relation hypothétique ne s'est pas vérifiée dans notre revue générale où, sur 10 patients sans augmentation du nombre de mastocytes, 6 avaient tout de même une dilatation des vaisseaux lymphatiques.

Dans une autre étude comportant 6 patients [86], les auteurs ont suggéré l'existence de deux profils histopathologiques distincts. Le premier serait celui d'un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire périvasculaire et périannexiel intense associé à de nombreux mastocytes ; le deuxième celui d'une prédominance de l'œdème, mais avec peu d'inflammation et de mastocytes. Tous les patients avaient un œdème palpébral avec obstruction visuelle et ont eu un traitement chirurgical. Ceux ayant de l'inflammation intense et de nombreux mastocytes ont eu une récurrence rapide dans les 6 mois, alors que ceux ayant principalement de l'œdème étaient toujours indemnes de récurrence à ce moment, suggérant

une sévérité accrue dans ces premières formes. Il est difficile toutefois d'extrapoler ces résultats en l'absence de données suffisamment précises dans les autres descriptions histologiques.

La présence de granulomes épithélioïdes sans nécrose était notée chez 30% des patients. Des marquages immunohistochimiques effectués dans quelques cas ont confirmé la nature histiocytaire des cellules (marquage CD68+) [95]. Certains auteurs pensent que l'absence de détection des granulomes pourrait en fait être expliquée soit par une biopsie faite à un stade trop précoce où les granulomes ne sont pas encore formés, soit par une biopsie partielle n'atteignant pas le derme profond [70,95].

Nous avons identifié dans notre revue 12 patients avec des granulomes périlymphatiques et, de manière intéressante, tous avaient une dilatation des vaisseaux lymphatiques associée. L'infiltrat lympho-histiocytaire, l'œdème du derme et l'augmentation du nombre de mastocytes étaient en revanche inconstants. Dans 3 cas il était noté, en plus des granulomes périlymphatiques, la présence d'histiocytes dans la lumière des vaisseaux lymphatiques, comme on peut le voir dans une histiocytose intravasculaire [53,55,70]. Les granulomes épithélioïdes induiraient, par leur localisation adjacente aux vaisseaux lymphatiques, des dommages de leur paroi avec, de ce fait, une infiltration d'histiocytes dans la lumière pouvant aller jusqu'à une obstruction. Ces observations restent cependant isolées.

La maladie du Morbihan est un diagnostic d'exclusion, aussi bien sur ses caractéristiques cliniques qu'histologiques et nécessite donc une certaine exhaustivité dans la démarche diagnostique.

Sur le plan clinique, les formes œdémateuses et érythémateuses centrofaciales font discuter un lupus érythémateux cutané, une dermatomyosite, une dermatite de contact allergique ou une

dermatite actinique chronique liée à une photosensibilité chronique. Dans ces situations, l'examen clinique attentif et la biopsie peuvent être suffisants pour écarter ces diagnostics. Un érysipèle récidivant sera éliminé en l'absence de syndrome infectieux associé (fièvre, frissons, syndrome inflammatoire biologique), voire en cas d'échec d'une antibiothérapie usuelle. Le syndrome cave supérieur se manifeste en général par un tableau clinique aigu et bruyant associant d'autres signes cliniques évocateurs (œdème en pèlerine, circulation veineuse collatérale de la paroi thoracique antérieure, dyspnée, cyanose, céphalées, vertiges). On élimine également un angioœdème par le contexte de survenue aigu et transitoire, avec dans certains cas l'identification d'un facteur déclenchant (médicamenteux, alimentaire, physique...). Enfin, on doit éliminer des causes métaboliques comme un faciès cushingoïde en cas d'hypercorticisme ou un myxœdème facial dans les hypothyroïdies, responsable d'une infiltration capitonée ne prenant pas le godet et d'un œdème palpébral et périorbitaire. Un bilan biologique peut, le cas échéant, s'avérer nécessaire.

A côté de ces causes inflammatoires, infectieuses ou métaboliques, on gardera à l'esprit la possibilité d'une cause néoplasique, comme c'est le cas de certains lymphomes qui se manifestent au visage. On citera de manière non exhaustive les lymphomes T/NK de type nasal, les lymphomes T angio-immunoblastiques ou les lymphomes de type MALT des glandes lacrymales responsables d'un œdème périorbitaire. En cas d'œdème palpébral ou périorbitaire, a fortiori lorsqu'il est unilatéral, on cherchera une cause tumorale bénigne ou maligne par un examen d'imagerie.

Sur le plan histologique, aucun signe à lui seul ni aucune association de signes ne sont pathognomoniques d'une maladie du Morbihan et ils peuvent se voir dans d'autres dermatoses. On remarque notamment des similitudes nettes avec la rosacée, dans laquelle on trouve des anomalies vasculaires et inflammatoires comparables et une élastose [8,98]. Des

Demodex au sein des infundibulum folliculaires ou des canaux sébacés sont quelques fois visibles. Il est intéressant de noter que sur les 8 patients chez qui étaient visualisés des Demodex, seuls 3 avaient un antécédent de rosacée établi [53,80,92].

La présence de granulomes dans 30% des cas dans notre revue fait discuter certains diagnostics. Il n'est pas rare d'en observer dans des formes érythémateuses et télangiectasiques de rosacée sans traduction clinique (absence de papules) et dans la rosacée cliniquement granulomateuse [98]. Un des patients inclus dans l'étude avait un tableau de lupus miliaris disseminatus faciei principalement extra-facial associé à une maladie du Morbihan [67]. Cette entité est caractérisée par des papules de couleur brun-jaune, lupoïdes, quelques fois nécrotiques et avec une tendance à l'ombilication centrale évoluant vers des cicatrices déprimées. Histologiquement, le diagnostic est retenu devant la présence de granulomes cette fois tuberculoïdes avec nécrose caséuse centrale.

Dans la sarcoïdose, les granulomes ont une organisation sarcoïdique, c'est-à-dire qu'ils contiennent des histiocytes épithélioïdes et quelques cellules géantes de type Langhans, sans nécrose caséuse centrale. La mise en évidence de granulomes sarcoïdiques fera également discuter – après avoir éliminé un corps étranger en lumière polarisée – une maladie de Crohn et un syndrome de Melkersson-Rosenthal. Ce dernier touche préférentiellement le tiers inférieur du visage avec une macrochéilite, une langue plicaturée et une paralysie faciale. Aucun des patients dans notre étude n'avait d'œdème des lèvres ni de signes neurologiques évocateurs.

Ainsi, avant de conclure à une maladie du Morbihan, il est justifié de faire un examen clinique complet à la recherche de signes cutanés extra-faciaux ou généraux et de réaliser une biopsie cutanée en cas de doute. Un bilan biologique thyroïdien et rénal peut être utile. Dans certains

cas avec œdème palpébral, une imagerie est justifiée afin d'éliminer un processus tumoral ou une inflammation de contiguïté, par exemple une sinusite.

La physiopathologie de la maladie du Morbihan n'est pas élucidée mais plusieurs hypothèses sont avancées. Certains auteurs pensent qu'elle résulte d'un déséquilibre de la balance entre production et drainage lymphatique [96]. Pour d'autres, des épisodes récurrents d'inflammation et de dilatation vasculaire induiraient des altérations structurelles – destruction du collagène et des fibres élastiques – et un remodelage tissulaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques [79,88,94]. A terme, l'afflux de liquide dans l'espace interstitiel induit par la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire ne serait plus correctement compensé par un système lymphatique endommagé (lumière dilatée, altération de la musculature lisse) [99]. Cette hypothèse est compatible avec le contexte de rosacée du visage, qui constitue une maladie inflammatoire chronique. Certains auteurs ont tenté de trouver d'autres facteurs favorisant la survenue d'un œdème érythémateux solide du visage, comme Wohlrab qui suggère l'implication d'épisodes répétés de réaction urticarienne de contact immunologique – clinique ou infraclinique – sur un terrain d'anomalie fonctionnelle des vaisseaux lymphatiques [94]. Cependant, ces résultats portant sur 6 patients n'ont pas été confirmés par d'autres études.

Des observations font également discuter l'implication des granulomes périlymphatiques dans l'histogénèse. Ils induiraient une compression de la paroi des vaisseaux lymphatiques puis leur destruction avec, dans certains cas, une infiltration d'histiocytes dans la lumière pouvant aboutir à une obstruction [70,88]. Enfin, la présence de mastocytes en nombre augmenté pourrait également jouer un rôle pathogène et avoir des implications thérapeutiques [8,63,65,66,95]. Dans la rosacée, des études ont montré l'implication du système immunitaire inné par le biais de la cathélicidine, peptide antimicrobien produit par les kératinocytes des

zones atteintes [100,101]. Après clivage par des enzymes protéolytiques comme la kallikréine – peptide de la famille des sérines protéases dont l'activité est elle-même régulée par les métalloprotéinases – une forme activée anormale LL37 est produite. Celle-ci active les mastocytes qui relarguent à leur tour des cytokines, des métalloprotéinases et de la LL37, amplifiant la réponse inflammatoire et provoquant des dommages tissulaires et de la fibrose mais aussi une vasodilatation. Une étude a montré que l'injection intradermique de LL37 dans un modèle animal déficient en mastocytes ne provoquait pas d'érythème cutané contrairement au type sauvage, ce qui constitue un argument supplémentaire en faveur du rôle des mastocytes [102]. Ceux-ci pourraient être impliqués par des mécanismes similaires dans la maladie du Morbihan, justifiant l'utilisation dans certaines observations de médicaments stabilisant les mastocytes ou bloquant leur dégranulation.

Sur le plan thérapeutique, notre revue souligne qu'aucune stratégie n'a réellement fait la preuve de son efficacité de manière reproductible et que les traitements disponibles restent globalement décevants, avec au mieux des réponses partielles ou temporaires, rarement complètes. Cela explique le nombre important de traitements testés avec, pour une même molécule, des posologies et durées d'administration différentes. De plus, l'évaluation fiable de la réponse thérapeutique était rendue délicate par l'absence de référence standardisée utilisée dans les publications.

Les traitements médicamenteux les plus souvent prescrits étaient les antibiotiques (locaux ou systémiques), les corticoïdes, les rétinoïdes et, dans une moindre mesure, les antihistaminiques. Il s'agissait des mêmes molécules que celles utilisées dans la rosacée ou l'acné. Dans certains cas, la corticothérapie était rapidement efficace sur l'œdème, par une action anti-inflammatoire non spécifique (inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires, inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclooxygénase de type 2,

inhibition de l'expression de molécules d'adhésion avec diminution de la perméabilité vasculaire et de l'afflux de leucocytes) et par un effet immunosuppresseur (diminution de la prolifération lymphocytaire T), mais avec rechute constante à l'arrêt [70,79,81], suggérant l'absence d'action directe sur les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la maladie du Morbihan. Parmi les antibiotiques oraux, quelques réponses complètes étaient obtenues avec les cyclines aux doses antimicrobiennes habituelles, notamment la doxycycline à double dose (200 mg/j). Les cyclines ont, en plus de leur action anti-microbienne à posologie courante, des propriétés immuno-modulatrices et une action anti-inflammatoire. Elles sont capables d'inhiber l'action des métalloprotéinases (dont les collagénases et gélatinases), de réduire les dommages de la matrice extracellulaire et de garantir l'intégrité des parois capillaires [103]. Un traitement par doxycycline à libération modifiée 40 mg/j était également efficace chez 1 patient [61]. Cette dose sans activité antibiotique permet de conserver un effet anti-inflammatoire avec probablement moins d'effets secondaires [104]. Des auteurs ont suggéré une corrélation entre l'efficacité du traitement par les cyclines et l'augmentation du nombre de mastocytes dans la maladie du Morbihan, en supposant que plus les mastocytes étaient abondants, plus le traitement serait efficace. Il a en effet été montré que les cyclines inhibent le relargage d'histamine et de cytokines pro-inflammatoires par les mastocytes in vitro en agissant sur la protéine kinase C [105,106], ce qui permettrait de réduire l'œdème et l'érythème. Cependant, dans notre revue les patients ayant une augmentation du nombre de mastocytes n'ont pas tous répondu favorablement à un traitement par cycline. Ces données sont donc à confirmer par des études ultérieures et une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques dans la maladie du Morbihan. L'isotrétinoïne seule a montré une efficacité lorsqu'elle était prescrite à haute dose, entre 30 et 80 mg/j et à long terme entre 10 et 24 mois [54,58,96], avec une durée de suivi entre 1 et 36 mois. Ce traitement habituellement prescrit dans l'acné a des effets immuno-modulateurs et

anti-inflammatoires. Il aurait aussi un rôle dans la réparation des dommages structurels tissulaires et un effet inhibiteur sur la prolifération et la migration des fibroblastes [54]. L'utilisation de l'isotrétinoïne serait probablement plus efficace à un stade débutant de la maladie, avant l'apparition d'une fibrose périfolliculaire [54,96].

Certains cas ont reçu des associations de traitements, notamment des combinaisons entre cyclines ou isotrétinoïne et antihistaminiques (desloratadine, fexofénadine, hydroxyzine, kétotifène). L'association isotrétinoïne haute dose et kétotifène a permis une réponse complète chez 1 patient [7]. Cependant un traitement par kétotifène seul n'a pas été efficace chez 1 patient [56]. Dans une série de 4 cas que nous n'avons pas inclus dans notre revue en l'absence de données individuelles disponibles [107], une réponse favorable sur l'œdème et l'érythème a été obtenue avec une association d'isotrétinoïne à très faible dose (en moyenne 10 mg/j) et de desloratadine (en moyenne 5 mg/j) sur une période moyenne de 14 mois (extrêmes entre 12 et 16 mois), permettant de minimiser les effets secondaires de l'isotrétinoïne. Cependant, les très faibles doses d'isotrétinoïne se sont révélées inefficaces chez d'autres [92]. La réponse au traitement semble donc très variable. Globalement, si quelques réponses ont pu être observées, les associations de plusieurs molécules ne semblaient pas plus efficaces qu'une monothérapie. De manière plus anecdotique, quelques cas ont répondu favorablement à un traitement diurétique par furosémide ou alternance furosémide et spironolactone sans que le mécanisme soit élucidé [16]. Un cas a bien répondu à des injections d'omalizumab, un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre les IgE qui pourrait agir comme un stabilisateur des mastocytes en diminuant les récepteurs de surface de Fc et en se liant aux IgE circulantes.

La chirurgie était une option thérapeutique utilisée quasiment exclusivement en cas d'atteinte palpébrale avec obstruction du champ visuel. Elle donnait de bons résultats immédiats avec

une réponse complète ou partielle dans 92% des cas, mais avec un taux élevé de récurrence ou progression (environ 50%, probablement sous-estimé par l'absence de suivi mentionné chez certains patients). Il est donc important d'informer le patient que la chirurgie n'est pas un traitement définitif. Dans certains cas, une injection intralésionnelle de corticoïde était pratiquée de manière concomitante dans le but de prévenir la récurrence, avec l'avantage d'une action directement au site lésionnel. Il peut également être intéressant d'adjoindre à ces traitements des techniques de drainage lymphatique manuel et de compression des zones atteintes, comme celles utilisées dans les lymphœdèmes liés à des cancers de la tête et du cou [108].

A ce jour, aucun essai thérapeutique contrôlé comparant deux ou plusieurs traitements n'a été conduit dans la maladie du Morbihan, compte tenu de sa rareté, et les données disponibles se basent uniquement sur des observations isolées ou de petites séries de cas, dont la comparaison est rendue difficile par l'absence d'évaluation standardisée. Il existe probablement une hétérogénéité des cas expliquant l'absence d'efficacité reproductible et les réponses différentes à un même traitement.

B. Comparaison avec les cas d'œdème solide de la face lié à l'acné

Des cas très similaires d'œdème chronique de la face liés à l'acné ont été rapportés dans la littérature à partir de 1985 [15], mais les premières descriptions sont en fait attribuées à Strauss qui faisait part dans le *Fitzpatrick's textbook* au chapitre « Acné » d'une observation personnelle de 9 patients ayant une acné évolutive et un œdème tout à fait particulier du tiers moyen de la face (« a peculiar inflammatory edema of the mid third of the face ») [109].

Nous avons délibérément choisi de ne pas les inclure dans l'analyse principale dans un souci nosologique. A la lecture de l'ensemble des publications, nous avons en effet remarqué que

le terme de « maladie du Morbihan » était employé uniquement chez les patients ayant, au moment de l'apparition de l'œdème chronique de la face, une rosacée préexistante ou aucune dermatose chronique du visage. De plus, dans aucune publication relatant de l'œdème chronique de la face lié à l'acné le terme de « maladie du Morbihan » n'était employé comme synonyme. Nous nous proposons de les étudier maintenant dans une sous-partie distincte et d'établir un parallèle avec les cas de maladie de Morbihan inclus dans notre étude.

L'équation de recherche principale a permis d'identifier 12 articles d'œdème solide de la face lié à l'acné, auxquels ont été ajoutés 2 articles supplémentaires après la lecture bibliographique. Deux articles n'étaient cependant pas accessibles et n'ont donc pas été inclus [110,111], de même que les cas décrits par Strauss [109]. Il s'agissait de 6 observations isolées et de 6 séries de cas comportant entre 2 et 4 cas, soit un total de 20 patients. Les caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques sont résumées dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : comparaison des données démographiques, cliniques et histologiques de l'œdème solide facial lié à l'acné et de la maladie du Morbihan

| | Œdème solide facial lié à l'acné n=20 | Maladie du Morbihan n=117 |
|--|--|--------------------------------------|
| | n (%) | n (%) |
| Données démographiques | | |
| <i>Sexe</i> | | |
| Hommes | 17 (85) | 78 (67) |
| Femmes | 3 (15) | 39 (33) |
| <i>Age moyen au diagnostic</i> | 18,7 ans | 54,7 ans |
| Données cliniques | | |
| <i>Délai moyen d'évolution au diagnostic</i> | 14,7 mois | 32,1 mois |
| <i>Dermatose du visage</i> | | |
| Acné | N=20 20 (100) | N=83 0 |
| Rosacée | 0 | 31 (37) |
| Aucune | 0 | 52 (63) |
| <i>Topographie de l'œdème érythémateux</i> | | |
| Front | N=20 12 (60) | N=112 41 (37) |
| Glabelle | 6 (30) | 25 (22) |
| Joues | 13 (65) | 38(34) |
| Paupières | 9 (45) | 87 (78) |
| Périorbitaire | 10 (50) | 62 (55) |
| Nez | 10 (50) | 18 (16) |
| Menton | 1 (5) | 1 |
| Lèvre | 0 | 0 |
| Sans précision | 0 | 5 (4) |
| <i>Latéralisation</i> | | |
| Bilatérale | N=20 16 (80) | N=98 71 (72) |
| Unilatérale | 3 (15) | 17 (17) |
| Unilatérale puis bilatéralisation | 1 (5) | 10 (10) |
| Asymétrie | 5 (25) | 39 (40) |
| <i>Signes associés</i> | | |
| Télangiectasies | N=20 0 | N=112 27 (24) |
| Papules | 17 (85) | 17 (15) |
| Pustules | 17 (85) | 6 (5) |
| Flush | 0 | 1 |
| Comédon | 17 (85) | 0 |
| Nodules | 2 (10) | 0 |
| Séborrhée | 1 (5) | 6 (5) |

| Données histologiques | N=10 | N=97 |
|--|--------|------------|
| Œdème dermique | 5 (50) | 65 (67) |
| Dilatation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques | 2 (20) | 71 (73) |
| Infiltrat inflammatoire périvasculaire ou périfolliculaire | 9 (90) | 77 (79) |
| Granulomes épithélioïdes | 0 | 29 (30) |
| Excès de mastocytes | 2 (20) | 49/63 (78) |
| Hyperplasie sébacée | 0 | 15 (15) |
| Elastose | 0 | 12 (12) |
| Fibrose périfolliculaire | 5 (50) | 17 (17) |

N : Nombre de cas pour lesquels la donnée est précisée

La plus grande différence notable était la catégorie de patients atteints : s'il existait une prédominance masculine dans les 2 groupes, les patients étaient en moyenne plus jeunes dans le groupe lié à l'acné. Il s'agissait essentiellement d'adolescents ou de jeunes adultes (17 à 25 ans) alors que dans la maladie du Morbihan les patients étaient préférentiellement des hommes adultes d'âge moyen. La localisation de l'œdème érythémateux était similaire : centrofaciale, touchant les 2/3 supérieurs du visage et respectant le 1/3 inférieur. On notait 1 seul cas d'atteinte du menton dans chaque groupe et 1 cas avec un œdème des joues localisé près des commissures labiales dans le groupe acné. Aucun n'avait d'atteinte labiale.

Une biopsie a été faite dans 13 cas dans le groupe de patients avec acné mais la description n'était disponible que pour 10 d'entre eux. Un œdème dermique et un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire périvasculaire ou périfolliculaire similaires à ceux décrits dans la maladie du Morbihan étaient trouvés, mais seuls 20% des cas avaient une dilatation des vaisseaux du derme. Aucun n'avait de granulome. En revanche, il est intéressant de noter qu'il existait dans 2 cas une augmentation des mastocytes [112,113] et dans 1 cas des corps étrangers, attribués par les auteurs à des restes de Demodex [39]. Étant donné le peu de cas et de descriptions histologiques disponibles, il est difficile de tirer des conclusions de ces

observations. Toutefois, elles nous paraissent être globalement proches de ce que l'on observe dans la maladie du Morbihan.

Tous les cas avaient une acné évolutive au moment de l'apparition de l'œdème, en dehors d'un patient guéri depuis 1 an [113]. Cependant, il n'était pas établi de corrélation entre l'évolution de l'acné et celle de l'œdème dans la mesure où il n'était pas observé d'exacerbation de l'œdème lors des phases de poussée de l'acné ni d'amélioration conjointe.

Des facteurs externes ayant pu hypothétiquement jouer un rôle dans l'apparition de l'œdème étaient précisés dans certains cas :

- traumatisme du visage, unique ou répété (accident de voiture avec choc sur le front et ecchymoses périorbitaires [15], ou traumatisme dans le cadre de la pratique d'une activité sportive [36]) ;
- piqûre d'insecte sur une joue [15].

Une situation unique d'œdème solide de la face lié à l'acné survenue simultanément chez 2 frères jumeaux était rapportée, suggérant un possible facteur génétique [37].

Sur le plan thérapeutique, plusieurs stratégies ont été employées, similaires à celles décrites dans la maladie du Morbihan et avec une réponse également imprévisible : antibiotiques topiques ou oraux, corticothérapie systémique ou en injection intralésionnelle, isotrétinoïne, antihistaminiques, séances de drainage lymphatique manuel (**Tableau 11**).

Tableau 11 : synthèse des traitements utilisés dans l'œdème solide facial lié à l'acné et leur efficacité

| Cas | Sexe/Âge (années) | Durée de l'acné (années) | Traitement | Efficacité sur l'œdème | Références |
|-----|-------------------|--------------------------|---|------------------------------------|------------|
| 1 | F/21 | 5 | Traitement topique de l'acné Injection d'eau chaude dans les zones indurées Traitement fièvre typhoïde Radiothérapie | RP | [15] |
| 2 | H/18 | 3 | Antibiotiques, antihistaminiques, corticoïdes oraux Compression faciale élastique + érythromycine | AR AR | |
| 3 | H/20 | 3 | Compression faciale élastique + tétracycline orale | AR | |
| 4 | H/20 | 2 | Corticothérapie orale 6 sem Antihistaminique 1 sem Antibiotiques topiques et oraux | AR | |
| 5 | H/17 | 3 | Antibiotiques topiques et oraux Isotrétinoïne 40 mg 2x/j (1 mg/kg/j) | AR RP* | [36] |
| 6 | H/14 | 1 | Minocycline 100 mg/j Bétaméthasone 1,5 mg/j, arrêtée après 2 sem pour inefficacité | AR AR | [37] |
| 7 | H/14 | 1 | Antibiotique topique et oral | | |
| 8 | F/20 | 4 | Prednisone 30 mg/j Antibiotiques Clofazimine 100 mg 4x/sem Isotrétinoïne 30 mg/j 20 sem (0,6 mg/kg) + clofazimine 100 mg 4x/sem Drainage lymphatique manuel | AR ^a AR AR RP* | [38] |
| 9 | H/18 | 4 | Isotrétinoïne 50 mg/j 12 sem (0,8 mg/kg) puis 40 mg/j 12 sem Drainage lymphatique manuel | RP* | |
| 10 | H/18 | NC | Antibiotiques Prednisone 20 mg/j | AR AR ^a | [39] |
| 11 | H/17 | NC | Antibiotiques Prednisone 15 mg/j | AR AR ^a | |
| 12 | F/15 | NC | Antibiotiques Isotrétinoïne 1mg/kg/j 6 mois | AR RP** | [114] |
| 13 | H/20 | 3 | Isotrétinoïne 1 mg/kg/j 8 mois | RP* | |

| | | | | | |
|----|------|-----|--|-----------------------------------|-------|
| 14 | H/20 | 8 | Isotrétinoïne 0,5 mg/kg/j + prednisone 40 mg/j 2 sem + érythromycine 1500 mg/j 4 sem Interféron gamma 50 µg 3x/sem 9 sem Isotrétinoïne 0,5 mg/kg/j 4 mois + kétotifène 2 mg/j 4 mois | RP AR RC | [112] |
| 15 | H/25 | 11 | Triamcinolone 40 mg/mois en injection IM 3 mois Tétracycline 500 mg/j 2 mois Isotrétinoïne 0,5 mg/kg/j 4 mois Injections intralésionnelles de triamcinolone 1/mois 5 mois | AR ^a AR AR NC | [113] |
| 16 | H/24 | 10 | Antibiotiques Isotrétinoïne 1 mg/kg/j 3 mois Isotrétinoïne 1 mg/kg/j + prednisone 30 mg/j 1 mois | AR AR AR | [115] |
| 17 | H/16 | NC | Antibiotiques topiques et oraux Kétotifène Isotrétinoïne 0,3 mg/kg/j 3 mois puis 3 mois supplémentaires car récurrence | AR AR RC | [116] |
| 18 | H/18 | 0,5 | Prednisone 2 mg/kg/j 12 jours + isotrétinoïne 20 mg/j 2 mois | RC | [117] |
| 19 | H/20 | 0,7 | Isotrétinoïne 20 mg/j 8 mois + antihistaminique | RC | |
| 20 | H/20 | NC | Tétracycline 4 mois Prednisolone 1 sem Diurétique oral Isotrétinoïne 4 sem | AR AR AR AR | [118] |

F : femme ; H : homme ; Sem : semaine ; IM : intramusculaire ; AR : absence de réponse ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète
** : réduction de l'œdème de 50%*
*** : réduction de l'œdème de 80%*
^a : récurrence rapide à l'arrêt

La corticothérapie orale était systématiquement suivie d'une récurrence rapide à l'arrêt. Quelques réponses complètes ont été observées avec de l'isotrétinoïne seule ou en association mais dans la majorité des cas les traitements étaient décevants. Les hypothèses physiopathologiques sont les mêmes que celles avancées dans la maladie du Morbihan : rôle de l'inflammation chronique, en analogie aux épisodes répétés d'érysipèle des membres

inférieurs qui aboutissent à la constitution d'un lymphoedème [15], et rôle délétère des mastocytes.

La maladie du Morbihan et l'œdème solide de la face lié à l'acné constituent donc deux entités proches par leur tableau clinique, leurs caractéristiques histologiques, leur évolution chronique et leur résistance aux traitements, avec des mécanismes physiopathologiques probablement communs. Cependant il nous semble justifié de les traiter séparément, compte tenu du contexte de survenue et de la population atteinte différente.

C. Cadre nosologique d'après notre revue

Dans la lignée de Jansen et Plewig, nous considérons, au terme de notre travail, la maladie du Morbihan comme une entité pouvant être rapprochée de la rosacée, dont elle serait une variante ou un phénotype particulier. Elle en partage des caractéristiques cliniques : la localisation médiofaciale – préférentiellement sur les convexités, en respectant le pourtour de la bouche –, des signes associés communs incluant télangiectasies, papules, pustules, et, dans plus d'un tiers des cas, une rosacée préexistante. Elle en partage aussi des caractéristiques histologiques très similaires bien que non spécifiques, ainsi qu'une évolution chronique.

La rosacée a récemment été redéfinie dans ses critères diagnostiques. Après une classification initiales en stades [119,120] puis en sous-types [121], on préfère actuellement une approche phénotypique [122], qui couvre mieux l'ensemble des présentations cliniques en prenant en compte chaque signe séparément. On pourrait ainsi s'interroger sur la possibilité de définir un « phénotype lymphœdémateux » de la rosacée, représenté par les cas de maladie du Morbihan. Il y aurait ainsi des patients avec un lymphœdème associé à d'autres signes

évocateurs de rosacée, et des patients qui n'auraient que le lymphœdème, avec des caractéristiques anatomocliniques identiques aux premiers. Cette situation constituerait un parallèle avec le rhinophyma, dont la présence seule suffit désormais à faire le diagnostic de rosacée.

D. Limites de l'étude

Il s'agit d'une revue narrative de la littérature dont l'une des principales limites réside dans le caractère incomplet de certaines données publiées dans les articles, et dans l'absence de possibilité d'accéder directement aux dossiers des patients. Certains éléments de description anatomoclinique pouvaient ne pas être détaillés de façon satisfaisante – notamment lorsqu'ils ne relevaient pas directement d'un service de dermatologie – ce qui a pu générer une sous-représentation de certains signes. L'évaluation de la réponse thérapeutique et le suivi ne se basaient pas sur une échelle ou une référence standardisée, ce qui en limitait l'interprétation et générait un biais d'évaluation subjective. Certains articles n'ont pas été inclus, soit pour des raisons évidentes de barrière de la langue, soit parce qu'ils n'étaient pas référencés dans la base de données MEDLINE. De plus, nous avons exclu deux séries de cas pour lesquelles nous ne pouvions pas extraire les données individuelles des patients [107,123]. Notons par ailleurs qu'il existe une littérature grise sur le sujet, avec des données orales non publiées, comme nous l'avons mentionné dans la partie « INTRODUCTION ». Enfin, l'extraction et l'analyse des données par un seul et même investigateur est également une source de biais.

V. CONCLUSIONS

Le terme de « maladie du Morbihan » apparaît dans la littérature dans la deuxième moitié du XXe siècle pour décrire des cas d'œdème érythémateux infiltré du visage, chronique, sans cause apparente. Rapidement, un lien avec la rosacée a été suggéré tandis que des cas similaires d'œdème solide chronique de la face étaient décrits chez des patients atteints d'acné. A ce jour, une incertitude nosologique persiste quant à la nature même de cette entité.

Notre travail avait pour but, à travers une revue narrative de la littérature menée sur la base de données MEDLINE via PubMed, de préciser les caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques de la maladie du Morbihan, d'en exposer les principales hypothèses physiopathologiques et options thérapeutiques et, enfin, d'en clarifier le cadre nosologique.

Au total, 117 cas étaient identifiés, majoritairement des hommes (67%), d'âge moyen 54,7 ans, provenant le plus souvent d'Europe, mais d'autres origines étaient mentionnées (asiatique, turque, amérindienne, antillaise, indienne). La durée d'évolution au diagnostic était longue, en moyenne 32,1 mois. L'œdème érythémateux infiltré concernait principalement la région médio faciale (front, glabella, paupières, joues et nez). Il était bilatéral dans 72% des cas et asymétrique dans 40%. Il n'y avait aucun cas d'atteinte labiale. Il pouvait s'y associer des télangiectasies (24%), des papules (15%) ou des pustules (5%), mais pas de comédon. La plupart des patients n'avait aucune plainte. Pour les autres, la principale gêne était l'obstruction visuelle avec amputation d'une partie du champ visuel en cas d'œdème palpébral important. Une rosacée préexistante était décrite chez 37% des patients. Nous n'avons pas identifié de relation potentielle à d'autres maladies. Les antécédents d'anomalie primaire des vaisseaux lymphatiques ou de dysthyroïdie – bien contrôlée au diagnostic –

concernaient moins de 5% des cas chacun. L'examen histologique mettait en évidence dans la plupart des cas un œdème du derme (67%), une dilatation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (73%), un infiltrat lympho-histiocytaire (79%), des granulomes sans nécrose caséuse (30%) et la présence de mastocytes en excès (78%). Les explorations biologiques et imageries étaient constamment normales. La prise en charge thérapeutique n'était pas codifiée et comprenait diverses options : traitement médical – anti-infectieux (locaux ou systémiques), corticoïdes, rétinoïdes et antihistaminiques, seuls ou en association –, traitement chirurgical conventionnel ou par laser, injection intralésionnelle de corticoïdes ou techniques de drainage lymphatique, avec des réponses variables et rarement une résolution complète.

Notre travail a ainsi permis de préciser le tableau clinique et histologique de la maladie du Morbihan, mais aussi d'en révéler des formes plus trompeuses comme l'atteinte palpébrale ou périorbitaire isolée, qui n'est pas rare (46%) et qui rend le dialogue entre ophtalmologue et dermatologue crucial. Elle reste un diagnostic d'élimination et nécessite donc une démarche diagnostique exhaustive. Dans ce contexte, il est justifié de faire un examen clinique complet à la recherche de signes cutanés extra-faciaux ou généraux, et une biopsie cutanée en cas de doute. Un bilan biologique thyroïdien et rénal peut être utile ainsi qu'une imagerie en cas de suspicion de processus tumoral sous-jacent ou d'inflammation de contiguïté. La physiopathologie n'est à ce jour pas élucidée mais plusieurs hypothèses sont avancées : déséquilibre de la balance entre production et drainage lymphatique, altérations structurelles et remodelage tissulaire liés à des épisodes d'inflammation récurrents, rôle pathogène des mastocytes par la constitution d'une fibrose. L'évolution de la maladie est chronique, avec le plus souvent une résistance aux traitements usuels de la rosacée et de l'acné. Notre revue n'a pas mis en évidence de stratégie thérapeutique efficace de manière reproductible. Certaines modalités permettaient l'obtention d'une réponse complète de manière isolée : l'isotrétinoïne seule à haute dose (40-80 mg/j) au long cours (10 à 24 mois) chez 9 patients ou en association

au kétotifène chez 1 patient, la doxycycline 200 mg/j ou la minocycline 100 mg/j au long cours (5-12 mois) chez 5 patients, la thalidomide 100 mg/j (1-14 mois) chez 2 patients, et, de manière plus anecdotique, l'omalizumab ou le furosémide chez respectivement 1 et 3 patients. Les combinaisons de traitements ne semblaient pas plus efficaces. L'absence d'efficacité reproductible suggère probablement l'hétérogénéité des cas, répondant différemment à un même traitement. Des auteurs ont corrélé l'efficacité des cyclines et de l'isotrétinoïne à la présence de mastocytes en excès, avec une réponse en cas d'infiltrat abondant. Notre revue ne nous a pas permis de confirmer cette observation, cette donnée n'étant pas précisée dans la majorité des publications. Le traitement chirurgical est une option thérapeutique à considérer lorsqu'il existe une obstruction visuelle liée à un important œdème palpébral et permet une réponse rapide - partielle ou complète - dans 92% des cas. Cependant, les récurrences ou progression sont fréquentes (53%, possiblement sous-estimé) et ce traitement ne constitue donc pas à lui seul une modalité d'efficacité durable, mais permet surtout d'améliorer la gêne visuelle.

Les principales limites de ce travail sont liées aux données partielles ou manquantes dans les articles publiés et l'absence de standardisation des informations.

Des cas semblables d'œdème solide du visage liés à l'acné sont décrits ; nous les avons traités séparément. Les patients étaient plus jeunes (en moyenne 18,7 ans), avaient des comédons (85%) mais n'avaient ni télangiectasie ni granulome à l'examen histologique. Le profil de patients et le terrain sur lequel survenait l'œdème était donc différent, justifiant une distinction entre les deux entités. Cependant, l'évolution chronique et la résistance de l'œdème aux traitements, y compris à l'isotrétinoïne, étaient des éléments communs aux précédents cas et il existe certainement des mécanismes physiopathologiques communs.

Au terme de notre étude et dans la lignée du travail de Jansen et Plewig, nous considérons la maladie du Morbihan comme une entité liée à la rosacée sur la base de critères cliniques (localisation centrofaciale sur les convexités, signes associés – dont télangiectasies, papules, pustules –, rosacée préexistante dans 37% des cas) et histologiques communs. Elle en serait un « phénotype lymphœdémateux » qui permettrait de la rattacher à la rosacée, même en l'absence d'autres signes préexistants, au même titre que le rhinophyma, dont la présence seule suffit à retenir le diagnostic de rosacée.


Afin de mieux étudier les mécanismes physiopathologiques de la maladie du Morbihan et d'établir des corrélations pertinentes entre présentation clinique, signes histologiques et réponse aux traitements, il serait nécessaire d'avoir accès à une cohorte de malades dont l'ensemble des informations serait standardisé. Ainsi, il serait possible d'établir des profils de patients selon le type d'atteinte clinique et histologique, permettant de choisir les traitements les plus adaptés.



VU
Strasbourg, le 26/07/2021
Le président du jury de thèse

Professeur Bernard CRIBIER

VU et approuvé
Strasbourg, le
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé



Professeur Jean SIBILIA

VI. ANNEXES

A. Annexe 1 : formulaire d'extraction des données

| |
|---|
| Caractéristiques démographiques |
| - sexe - âge au diagnostic - origine |
| Caractéristiques cliniques |
| - localisation - caractère symétrique/asymétrique, uni-/bilatéral - signes cliniques associés - signes fonctionnels - complications - facteurs aggravants - antécédents |
| Caractéristiques histologiques |
| - atteinte de l'épiderme, du derme, de l'hypoderme - atteinte des vaisseaux, des nerfs, du tissu de soutien - atteinte des annexes |
| Examens complémentaires |
| - bilan biologique - imagerie - examens allergologiques |
| Thérapeutiques |
| - traitements médicamenteux - traitements chirurgicaux - autres modalités - nombre de lignes thérapeutiques - réponse complète, réponse partielle ou absence de réponse |
| Evolution |
| - durée de suivi - récurrence/progression |

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Civatte J. Quelques aspects de la contribution de Robert Degos à la dermatologie. SFHD - Société Française d'Histoire de la Dermatologie [En ligne]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhd/ecrits/quelques-aspects-de-la-contribution-de-robert-degos-a-la-dermatologie/>. Consulté le 15 mars 2021.
2. Laugier P, Gilardi S. L'oedème érythémateux chronique facial supérieur (Degos). *Ann Dermatol Venereol*. 1981;108(6-7):507-13.
3. Merklen FP, Cottenot F, Pennec J, Mahuzier F. Infiltration massive persistante du front avec fort oedème palpébral. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1972;79(3):221-2.
4. Degos R, Civatte J, Beuve-Mery M. Nouveau cas d'oedème érythémateux facial chronique. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1973;80:257.
5. Riaux A. Robert Degos (1904-1987), sa vie, son œuvre. Thèse de médecine. Université Paris V; 2006, 91 p. [En ligne]. <https://www.biusante.parisdescartes.fr/ressources/pdf/histmed-asclepiades-pdf-riaux.pdf>. Consulté le 15 mars 2021.
6. Hölzle E, Jansen T, Plewig G. Morbus Morbihan - Chronisch persistierendes Erythem und Ödem des Gesichts. *Hautarzt*. nov 1995;46(11):796-8.
7. Mazzatenta C, Giorgino G, Rubegni P, Aloe G de, Fimiani M. Solid persistent facial oedema (Morbihan's disease) following rosacea, successfully treated with isotretinoin and ketotifen. *Br J Dermatol*. 1997;137(6):1020-1.
8. Jansen T, Plewig G. The treatment of rosaceous lymphoedema. *Clin Exp Dermatol*. janv 1997;22(1):57.
9. Hutchinson J. On certain diseases allied to erysipelas. *Med Times Gaz*. 1883;I:4-6.
10. Adam J. Chronic oedema of the face and mucous membranes. *Br Med J*. 2 oct 1909;2(2544):933-4.
11. Weidler WB. Solid Edema of the Face: Report of Three Cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1918;16:48-54.
12. Walzer A. Solid edema of the face. *Arch Dermatol Syphilol*. déc 1946;54(6):721.

13. Lowenfish FP. Chronic lymphangitis and chronic recurrent angioneurotic edema of the face. *Arch Dermatol Syphilol.* oct 1946;54:491.
14. Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen MM. *Syndromes of the Head and Neck.* 2^e éd. New York: McGraw-Hill Book Co; 1976. 800 p.
15. Connelly MG, Winkelmann RK. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. *Arch Dermatol.* janv 1985;121(1):87-90.
16. Messikh R, Try C, Bennani B, Humbert P. Efficacité des diurétiques dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de Morbihan : trois cas. *Ann Dermatol Venereol.* sept 2012;139(8-9):559-63.
17. Lenormand C, Lipsker D. Lupus erythematosus: Significance of dermatologic findings. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2021;148(1):6-15.
18. Weedon D. The lichenoid reaction pattern ('interface dermatitis'). In: *Weedon's skin pathology.* 3rd éd. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 36-70.
19. Weedon D. The granulomatous reaction pattern. In: *Weedon's skin pathology.* 3rd éd. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 170-94.
20. Hornstein O. Ungewöhnliche Erscheinungsformen des sog. Melkersson-Rosenthal Syndroms. 1960;85:430-45.
21. Schimpf A. Ungewöhnliche Schwellungen beim sog. Melkersson-Rosenthal-Syndrom. *Dermat Wschr.* 1963;147:105.
22. Grupper C. Macrochéilite, paréite et glossite plicaturée: syndrome de Melkersson-Rosenthal (nouveau cas). *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* mars 1958;65(1):55-7.
23. Schuermann H. Glossitis und Pareitis granulomatosa; ein Beitrag zur Cheilitis granulomatosa Miescher bzw. zum Melkersson-Rosenthal-Syndrom. *Hautarzt.* déc 1952;3(12):538-42.
24. Greene RM, Rogers RS. Melkersson-Rosenthal syndrome: A review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol.* déc 1989;21(6):1263-70.
25. Vaillant L, Samimi M. Muqueuse buccale. In: Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 6e éd. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p. 891-904.
26. Delaporte E. Affections du tube digestif. In: Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 6e éd. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p. 1036-40.

27. Belghith I, Mebazaa A, Boubaker S, Boubaker J, Cribier B, Filali A, et al. Œdème infiltré du visage révélant une maladie de Crohn extradigestive. *Ann Dermatol Vénérologie*. déc 2011;138(12):A241.
28. Marks R, Wilkinson DS. Rosacea and perioral dermatitis. In: Rook, Wilkinson, Ebling : *Textbook of Dermatology*. 3e éd. Oxford: Blackwell Ed.; 1979. p. 1436.
29. Marks R. Histopathology of Rosacea. *Arch Dermatol*. 1 déc 1969;100(6):683.
30. Scerri L, Saihan EM. Persistent facial swelling in a patient with rosacea. Rosacea lymphedema. *Arch Dermatol*. sept 1995;131(9):1071-4.
31. Chen DM, Crosby DL. Periorbital edema as an initial presentation of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. août 1997;37:346-8.
32. Plewig G, Kligman AM. ACNE and ROSACEA. 2e éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993, 726 p
33. Plewig G, Kligman AM. ACNE and ROSACEA. 3e éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000, 744 p
34. Jansen T, Regele D, Schirren CG, Trautner B, Plewig G. Persistierendes Erythem und Ödem des Gesichts bei Rosazea und Lymphgefäßdysplasie. *Hautarzt*. déc 1998;49(12):932-5.
35. Jansen T. Formes cliniques et classification de la rosacée. *Ann Dermatol Vénérologie*. sept 2011;138:S138-47.
36. Friedman SJ, Fox BJ, Albert HL. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris: treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. août 1986;15:286-9.
37. Tosti A, Guerra L, Bettoli V, Bonelli U. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris in twins. *J Am Acad Dermatol*. nov 1987;17(5):843-4.
38. Helander I, Aho HJ. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris: treatment with isotretinoin and clofazimine. *Acta Derm Venereol*. 1987;67(6):535-7.
39. Camacho-Martinez F, Winkelmann RK. Solid facial edema as a manifestation of acne. *J Am Acad Dermatol*. janv 1990;22(1):129-30.
40. Cribier B. Dermatoses faciales. In: Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6e éd. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p. 930-8.
41. Dréno B, Saurat JH. Maladies des glandes sébacées - Acné. In: Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6e éd. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p. 875-87.

42. Powell FC. Rosacea. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, Rook's textbook of dermatology. 9th éd. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2016. p. 2409-27.
43. Layton AM, Eady EA, Zouboulis CZ. Acne. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, Rook's textbook of dermatology. 9th éd. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2016. p. 2343-407.
44. Steinhoff M, Buddenkotte J. Rosacea. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, Fitzpatrick's dermatology. 9th éd. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1419-47.
45. Powell FC, Raghallaigh S. Rosacea and related disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Dermatology. 4th éd. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 604-14.
46. Zaenglein A, Thiboutot D. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Dermatology. 4th éd. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 588-603.
47. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Oedème. [En ligne]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=oedème/>. Consulté le 2 août 2021.
48. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Lymphoedème. [En ligne]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=lymphoedème/>. Consulté le 2 août 2021.
49. Bechara FG, Jansen T, Losch R, Altmeyer P, Hoffmann K. Morbihan's disease: treatment with CO2 laser blepharoplasty. *J Dermatol.* févr 2004;31(2):113-5.
50. Uhara H, Kawachi S, Saida T. Solid facial edema in a patient with rosacea. *J Dermatol.* mars 2000;27(3):214-6.
51. Leigheb G, Boggio P, Gattoni M, Bornacina G. A case of Morbihan's disease. Chronic upper facial erythematous oedema. *Acta Derm Venereol.* 1993;2:57-61.
52. Jerković Gulin S, Ljubojević Hadžavdić S. Morbihan Disease - An Old and Rare Entity Still Difficult to Treat. *Acta Dermatovenerol Croat.* août 2020;28(2):118-9.
53. Kuraitis D, Coscarart A, Williams L, Wang A. Morbihan disease: a case report and differentiation from Melkersson-Rosenthal syndrome. *Dermatol Online J.* 15 juin 2020;26(6).
54. Heibel HD, Heibel MD, Cockerell CJ. Successful treatment of solid persistent facial edema with isotretinoin and compression therapy. *J Am Acad Dermatol Case Rep.* août 2020;6(8):755-7.
55. Belousova IE, Kastnerova L, Khairutdinov VR, Kazakov DV. Unilateral Periocular

Intralymphatic Histiocytosis, Associated With Rosacea (Morbihan Disease). *Am J Dermatopathol.* juin 2020;42(6):452-4.

56. Weeraman S, Birnie A. Rosacea causing unilateral Morbihan syndrome. *BMJ Case Rep.* 25 oct 2019;12(10).

57. Kutlay S, Ozdemir EC, Pala Z, Ozen S, Sanli H. Complete Decongestive Therapy Is an Option for the Treatment of Rosacea Lymphedema (Morbihan Disease): Two Cases. *Phys Ther.* 2019;99(4):406-10.

58. Olvera-Cortés V, Pulido-Díaz N. Effective Treatment of Morbihan's Disease with Long-term Isotretinoin: A Report of Three Cases. *J Clin Aesthetic Dermatol.* janv 2019;12(1):32-4.

59. Tsiogka A, Koller J. Efficacy of long-term intralesional triamcinolone in Morbihan's disease and its possible association with mast cell infiltration. *Dermatol Ther.* juill 2018;31(4):e12609.

60. Yu X, Qu T, Jin H, Fang K. Morbihan disease treated with *Tripterygium wilfordii* successfully. *J Dermatol.* mai 2018;45(5):e122-3.

61. Chaidemenos G, Apalla Z, Sidiropoulos T. Morbihan disease: successful treatment with slow-releasing doxycycline monohydrate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2018;32(2):e68-9.

62. Carruth BP, Meyer DR, Wladis EJ, Bradley EA, Al-Rohil R, Jones DM, et al. Extreme Eyelid Lymphedema Associated With Rosacea (Morbihan Disease): Case Series, Literature Review, and Therapeutic Considerations. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* juin 2017;33(3S Suppl 1):S34-8.

63. Okubo A, Takahashi K, Akasaka T, Amano H. Four cases of Morbihan disease successfully treated with doxycycline. *J Dermatol.* juin 2017;44(6):713-6.

64. Rebellato PRO, Rezende CM, Battaglin ER, Lima BZ de, Fillus Neto J. Syndrome in question. *An Bras Dermatol.* déc 2015;90(6):909-11.

65. Kabuto M, Fujimoto N, Honda S, Tanaka T. Successful treatment with long-term use of minocycline for Morbihan disease showing mast cell infiltration: A second case report. *J Dermatol.* août 2015;42(8):827-8.

66. Fujimoto N, Mitsuru M, Tanaka T. Successful treatment of Morbihan disease with long-term minocycline and its association with mast cell infiltration. *Acta Derm Venereol.* mars 2015;95(3):368-9.

67. Kou K, Chin K, Matsukura S, Sasaki T, Nozawa A, Aihara M, et al. Morbihan disease and extrafacial lupus miliaris disseminatus facie: a case report. *Ann Saudi Med.* 2014;34(4):351-3.

68. Balakirski G, Baron JM, Megahed M. Morbus Morbihan als Sonderform der Rosazea Einblick in die Pathogenese und neue Therapieoptionen. *Hautarzt*. déc 2013;64(12):884-6.
69. Hu SW, Robinson M, Meehan SA, Cohen DE. Morbihan disease. *Dermatol Online J*. 15 déc 2012;18(12):27.
70. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, Chen KR. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):764-7.
71. Renieri G, Brochhausen C, Pfeiffer N, Pitz S. Chronisches Lidödem assoziiert mit Rosazea (Morbus Morbihan): Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten und Therapieoptionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. janv 2011;228(1):19-24.
72. Bernardini FP, Kersten RC, Khouri LM, Moin M, Kulwin DR, Mutasim DF. Chronic eyelid lymphedema and acne rosacea. Report of two cases. *Ophthalmology*. déc 2000;107(12):2220-3.
73. Kwok C. Morbihan disease—challenges in diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 1 mai 2015;72(5):AB53.
74. Bednarek R, Warren S, Mousdicas N. Otophyma in Morbihan disease. *Clin Exp Dermatol*. juin 2017;42(4):462-4.
75. Rizzo A, Fiorani D, Lazzeri L, Taddeucci P, Rubegni P, Flori ML, et al. Usefulness of in vivo reflectance confocal microscopy in Morbihan syndrome. *Skin Res Technol*. 2021;00:1-3.
76. Plange J, Rübber A, Merk HF, Megahed M. Morbus Morbihan: Eigene Entität oder Komplikation entzündlicher Gesichtsdermatosen? *Hautarzt*. mai 2006;57(5):447-8.
77. Eber AE, Mlacker S, Verne S, Griffith R, Ledon J, Perper M, et al. Morbihan disease complicated by dermatosis neglecta: An unique presentation. *J Cutan Pathol*. mai 2017;44(5):470-3.
78. Cabral F, Lubbe LC, Nóbrega MM, Obadia DL, Souto R, Gripp AC. Morbihan disease: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol*. déc 2017;92(6):847-50.
79. Morales-Burgos A, Alvarez Del Manzano G, Sánchez JL, Cruz CL. Persistent eyelid swelling in a patient with rosacea. *P R Health Sci J*. mars 2009;28(1):80-2.
80. Boparai RS, Levin AM, Lelli GJ. Morbihan Disease Treatment: Two Case Reports and a Systematic Literature Review. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. avr 2019;35(2):126-32.
81. Pflibsen LR, Howarth AL, Meza Rochin A, Decapite T, Casey WJ, Mansueto LA. A Navajo Patient with Morbihan's Disease: Insight into Oculoplastic Treatment of a Rare

Disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. sept 2020;8(9):e3090.

82. Singh PY, Baveja S, Vashisht D, Sharma M, Sengupta P. Morbihan disease: Look beyond facial lymphedema. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 7 janv 2020;86(4):418.

83. Kafi P, Edén I, Swartling C. Morbihan Syndrome Successfully Treated with Omalizumab. *Acta Derm Venereol*. 1 juin 2019;99(7):677-8.

84. Veraldi S, Persico MC, Francia C. Morbihan syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(2):122-4.

85. Ranu H, Lee J, Hee TH. Therapeutic hotline: Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. *Dermatol Ther*. déc 2010;23(6):682-5.

86. Kim JE, Sim CY, Park AY, Hong SA, Park YL, Jang SY, et al. Case Series of Morbihan Disease (Extreme Eyelid Oedema Associated with Rosacea): Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Ann Dermatol*. avr 2019;31(2):196-200.

87. Lamparter J, Kottler U, Cursiefen C, Pfeiffer N, Pitz S. Morbus Morbihan : Seltene Ursache ödematöser Lidschwellungen. *Ophthalmologe*. juin 2010;107(6):553-7.

88. Lai TF, Leibovitch I, James C, Huilgol SC, Selva D. Rosacea lymphoedema of the eyelid. *Acta Ophthalmol Scand*. déc 2004;82(6):765-7.

89. Marzano AV, Vezzoli P, Alessi E. Elephantoid oedema of the eyelids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. juill 2004;18(4):459-62.

90. Méndez-Fernández MA. Surgical treatment of solid facial edema: when everything else fails. *Ann Plast Surg*. déc 1997;39(6):620-3.

91. Aboutaam A, Hali F, Baline K, Regragui M, Marnissi F, Chiheb S. Morbihan disease: treatment difficulties and diagnosis: a case report. *Pan Afr Med J*. 2018;30:226.

92. Yvon C, Mudhar HS, Fayers T, Siah WF, Malhotra R, Currie Z, et al. Morbihan Syndrome, a UK Case Series. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. oct 2020;36(5):438-43.

93. Vasconcelos RCF de, Eid NT, Eid RT, Moriya FS, Braga BB, Michalany AO. Morbihan syndrome: a case report and literature review. *An Bras Dermatol*. oct 2016;91(5 suppl 1):157-9.

94. Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol*. avr 2005;52(4):595-602.

95. Ramirez-Bellver JL, Pérez-González YC, Chen KR, Díaz-Recuero JL, Requena L, Carlson JA, et al. Clinicopathological and Immunohistochemical Study of 14 Cases of

Morbihan Disease: An Insight Into Its Pathogenesis. *Am J Dermatopathol.* oct 2019;41(10):701-10.

96. Smith LA, Cohen DE. Successful Long-term Use of Oral Isotretinoin for the Management of Morbihan Disease: A Case Series Report and Review of the Literature. *Arch Dermatol.* déc 2012;148(12):1395-8.

97. Helfrich YR, Maier LE, Cui Y, Fisher GJ, Chubb H, Fligiel S, et al. Clinical, Histologic, and Molecular Analysis of Differences Between Erythematotelangiectatic Rosacea and Telangiectatic Photoaging. *JAMA Dermatol.* août 2015;151(8):825-36.

98. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol.* nov 2011;138 Suppl 3:S184-191.

99. Thibaut G. Les mécanismes physiopathologiques du lymphœdème. *Hegel.* 2016;3(3):255.

100. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* août 2007;13(8):975-80.

101. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* août 2009;55(2):77-81.

102. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast Cells Are Key Mediators of Cathelicidin-Initiated Skin Inflammation in Rosacea. *J Invest Dermatol.* nov 2014;134(11):2728-36.

103. Valentín S, Morales A, Sánchez JL, Rivera A. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 12 août 2009;2:129-40.

104. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* juin 2008;7(6):573-6.

105. Webster GF, Toso SM, Hegemann L. Inhibition of a model of in vitro granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. Involvement of protein kinase C. *Arch Dermatol.* juin 1994;130(6):748-52.

106. Sandler C, Nurmi K, Lindstedt KA, Sorsa T, Golub LM, Kovanen PT, et al. Chemically modified tetracyclines induce apoptosis in cultured mast cells. *Int Immunopharmacol.* oct 2005;5(11):1611-21.

107. Welsch K, Schaller M. Combination of ultra-low-dose isotretinoin and antihistamines in treating Morbihan disease - a new long-term approach with excellent results and a minimum of side effects. *J Dermatol Treat.* 5 févr 2020;1-4.

108. Tacani PM, Franceschini JP, Tacani RE, Machado AFP, Montezello D, Góes JCGS, et al. Retrospective study of the physical therapy modalities applied in head and neck lymphedema treatment: Physiotherapy in head and neck lymphedema. *Head Neck*. févr 2016;38(2):301-8.
109. Strauss J. Sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, *Dermatology in General Medicine*. 2^e éd. New York: McGraw-Hill Book Co; 1979. p. 437-58.
110. Djawari D. Solides persistierendes Gesichtsoedem als seltene Komplikation einer Acne juvenilis. *Aktuel Dermatol*. 1990;16:207-8.
111. Mahajan PM. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. *Cutis*. avr 1998;61(4):215-6.
112. Jungfer B, Jansen T, Przybilla B, Plewig G. Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatol Basel Switz*. 1993;187(1):34-7.
113. Kilinc I, Gençoglan G, Inanir I, Dereli T. Solid facial edema of acne: failure of treatment with isotretinoin. *Eur J Dermatol*. oct 2003;13(5):503-4.
114. Humbert P, Delaporte E, Drobacheff C, Piette F, Blanc D, Bergoend H, et al. Oedème dur facial associé à l'acné vulgaire. Efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne. *Ann Dermatol Venereol*. 1990;117:527-32.
115. Patel AB, Harting MS, Hsu S. Solid facial edema: Treatment failure with oral isotretinoin monotherapy and combination oral isotretinoin and oral steroid therapy. *Dermatol Online J*. 2008;14(1):14. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.5070/D37xn0748m>. Consulté le 21 janvier 2021.
116. Manolache L, Benea V, Petrescu-Seceleanu D. A case of solid facial oedema successfully treated with isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. août 2009;23(8):965-6.
117. Kuhn-Régnier S, Mangana J, Kerl K, Kamarachev J, French LE, Cozzio A, et al. A Report of Two Cases of Solid Facial Edema in Acne. *Dermatol Ther*. mars 2017;7(1):167-74.
118. Dwyer C, Dick D. Facial oedema and acne vulgaris. *Br J Dermatol*. août 1992;127(2):188-9.
119. Grosshans E. Rosacée. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 17 déc 1988;17(45):2393-8.
120. Jansen T, Plewig G. Rosacea: Classification and Treatment. *J R Soc Med*. mars 1997;90(3):144-50.
121. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. avr 2002;46(4):584-7.

122. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* févr 2017;176(2):431-8.

123. Chalasani R, McNab A. Chronic Lymphedema of the Eyelid: Case Series. *Orbit.* août 2010;29(4):222-6.



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
 - à votre mémoire de D.E.S.
 - à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ELZAOUK

Prénom : Emilie

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Lyon, le 26/07/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.