



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Étiologies et orientation diagnostique devant un flush



Causes and differential diagnosis of flush

E. Lafont^a, H. Sokol^{b,f}, M.-E. Sarre-Annweiler^c, E. Lecornet-Sokol^d, S. Barete^{e,f},
 O. Hermine^{f,g}, J. Pouchot^a, S. Georgin-Lavialle^{a,*,f}

^a Service de médecine interne, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Service de gastroentérologie et nutrition, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie–Paris-6, 75012 Paris, France

^c Service de dermatologie, hôpital d'Angers, université UNAM, 49100 Angers, France

^d Département d'endocrinologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75013 Paris, France

^e Département de dermatologie-allergologie, hôpital Tenon, université Pierre-et-Marie-Curie, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France

^f Centre de référence des mastocytoses, faculté de médecine, AP–HP Necker–Enfants-Malades, 156, rue de Vaugirard, 75743 Paris cedex 15, France

^g Service d'hématologie adulte, hôpital Necker–Enfants-Malades, université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, institut Imagine, 149, rue des Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 27 septembre 2013

Mots clés :

Flush
 Mastocytose
 Carcinoïde
 Vipome
 Pheochromocytome
 c-Kit

Keywords:

Flush
 Mastocytosis
 Carcinoid
 Vipoma
 Pheochromocytoma
 c-Kit

RÉSUMÉ

Le flush est un érythème transitoire, dû à une vasodilatation des vaisseaux cutanés, de mécanismes très variés, et qui évolue de manière paroxystique. Le diagnostic clinique de flush se fait à l'interrogatoire. Le caractère soudain et transitoire de l'érythème, ainsi que sa localisation au visage et au décolleté doit guider le clinicien vers ce diagnostic. Dans la grande majorité des cas, le flush est émotionnel ou médicamenteux, mais ces deux étiologies doivent rester des diagnostics d'élimination. Dans de rares cas, le flush vient révéler une maladie systémique, dont la potentielle gravité doit inciter le clinicien à réaliser un bilan clinique et paraclinique. Les causes tumorales (VIPome, syndrome carcinoïde, mastocytose, cancer médullaire thyroïdien, carcinome rénal) et endocrinienne (phéochromocytome) doivent être éliminées en priorité, car elles peuvent menacer le pronostic vital du patient. Le syndrome d'activation mastocytaire est une entité de description récente qui est également un diagnostic d'élimination. Cette mise au point présente tout d'abord les différentes étiologies de flush, puis propose un algorithme décisionnel utile au clinicien.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

ABSTRACT

The flush is a transient and recurrent erythema of the upper region of the body, due to a sudden arterial dilatation. First, physicians should confirm the flush and ascertain the location and timing of skin manifestations. The rapid onset and location of the skin rash to the face and anterior chest are the main characteristics of flush. In most of the cases, the flush is emotional, but this should remain a diagnosis of exclusion, as flush may be the presenting manifestation of many systemic or neoplastic disorders. Therefore, a comprehensive diagnostic work-up is necessary, including clinical, biological, and imaging testing. Neoplastic and endocrine causes of flush include VIPoma, carcinoid syndrome, medullary thyroid cancer, mastocytosis, renal cell carcinoma, and pheochromocytoma. Mast cell activation syndrome has been recently described, but it remains a diagnosis of exclusion. This review will first present the different causes of flush, and then will propose a diagnostic algorithm for the physician.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

1. Introduction

Le flush peut être défini comme une sensation de chaleur accompagnée d'un érythème visible de la peau [1]. Il est lié à une augmentation du débit sanguin cutané secondaire à une vasodilatation

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : s.georgin.lavialle@gmail.com,
sophie.georgin-lavialle@tnn.aphp.fr (S. Georgin-Lavialle).

Tableau 1
Médiateurs responsables des flushs en fonction des étiologies.

<i>Aliments, boissons, alcool</i>
Tyramine, histamine, sulfites, nitrites, alcool, aldéhyde, alcools à chaînes longues, glutamate monosodique, capsaïcine, « cigua-toxine » (poissons)
<i>Désordres hormonaux (ménopause)</i>
Fluctuations estrogéniques
<i>Syndrome carcinoïde</i>
Sérotonine, substance P, histamine, catécholamines, prostaglandines, kallikréines, kinines, tachykinines, neurotensines, neuropeptides K, VIP, gastrin-related peptide, motiline
<i>Phéochromocytome</i>
Catécholamines (épinéphrine, norépinéphrine, dopamine), VIP, calcitonine-gene-related peptide, adrénomedulline
<i>Mastocytose</i>
Histamine, prostaglandine, leukotriènes, TNF- α , VEGF, interleukines, héparine, hydrolases acides
<i>Anaphylaxie</i>
Histamine, autres médiateurs relargués par le mastocyte et le basophile, cités pour la mastocytose
<i>Cancer médullaire de la thyroïde</i>
Calcitonine, prostaglandines, histamine, substance P, lévodopa, ketacalcine, hormone adrénocorticotrope, corticolibérine (CRH)
<i>Tumeurs pancréatiques</i>
VIP, prostaglandines, polypeptide inhibiteur gastrique
<i>Carcinome rénal à cellules claires</i>
Prostaglandines
<i>Causes neurologiques</i>
Substance P, catécholamines

superficielle [1,2]. En général, le flush siège au visage, au cou et à la partie supérieure du tronc, car c'est dans ces régions que la densité des vaisseaux cutanés superficiels et la réponse vasculaire sont les plus importantes ; néanmoins, dans certaines situations comme le syndrome carcinoïde, le flush peut s'étendre à tout le corps [1,3].

Les mécanismes du flush sont hétérogènes. Le flush peut résulter de l'action directe de diverses substances sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux ou être en rapport avec une atteinte neurologique périphérique ou centrale, par la stimulation de nerfs vasomoteurs. On peut ainsi distinguer les flushs « humides » (avec sudation) ou « secs » (sans sudation) [4,5]. Le flush « humide » indique une hyperactivation du système nerveux végétatif, alors que les flushs « secs » est souvent induit par la libération de médiateurs agissant directement sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Les flushs surviennent sur un mode paroxystique. Les épisodes brefs mais intenses sont en général secondaires à la libération de médiateurs vasoactifs endogènes ou induits par des médicaments (Tableaux 1 et 2) [1]. Des flushs répétés sur de longues périodes peuvent entraîner un érythème fixe du visage avec télangiectasies et teint cyanotique. Cette coloration est secondaire à la stase de sang hypoxique des vaisseaux cutanés dilatés [1].

Le flush est un symptôme qui peut traduire une maladie à la fois bénigne et purement cutanée, telle que la rosacée, mais peut aussi être la manifestation révélatrice d'une affection sévère ou systémique comme la mastocytose systémique (Fig. 1). Le diagnostic de flush est clinique et repose avant tout sur un interrogatoire soigneux qui permettra d'en préciser les caractéristiques : son siège, sa durée, ses modes de survenue, sa fréquence et la présence d'éventuels éléments associés évocateurs d'une étiologie particulière. Les causes les plus fréquentes sont émotionnelles ou médicamenteuses mais devant un flush dont l'étiologie n'est pas évidente, des explorations parfois complexes s'imposent, afin d'éliminer les étiologies graves pouvant menacer le pronostic vital (Tableaux 1–4). Dans cette mise au point, les différentes étiologies des flushs sont abordées, puis un algorithme diagnostique est proposé (Fig. 2).

Tableau 2
Médicaments pouvant induire des flushs (liste non exhaustive).

Vasodilatateurs : molécules libérant des dérivés oxydés (nitroglycérine et dérivés nitrés), citrate de sildénafil, nitrite d'amyle, nitrite de butyle
Inhibiteurs calciques : nifédipine, vérapamil, diltiazem
Triamcinolone orale et intra-synoviale
Bolus de méthylprednisolone
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Morphine et autres opiacés
Catécholamines
Prostaglandines D2, E
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Analogues des enképhalines
Acide nicotinique
Nicotine
Médicaments cholinergiques
Bromocriptine
Anticancéreux ou immunomodulateurs : tamoxifène, ciclosporine, doxorubicine, mithramycine, dacarbazine, cisplatine, interféron- α , flutamide
Antiémetiques : alizapride, métoclopramide
Produits de contraste
Leuprolide
Acétate de cyprotérone
Antibiotiques : vancomycine, rifampicine
Calcitonines
Protiréline (TRH)
Association d'anesthésiques : isofluranes et fentanyl
Manque de caféine (sevrage)

2. Démarche diagnostique

Le flush est un symptôme qui, une fois identifié, nécessite une enquête dont le premier objectif est de discerner les causes bénignes des affections pouvant compromettre le pronostic vital. La Fig. 2 propose une démarche diagnostique basée sur un interrogatoire minutieux et un examen clinique orienté. L'interrogatoire permet surtout de confirmer qu'il s'agit bien d'un flush et d'en préciser les caractéristiques puis ensuite d'évoquer certaines causes

Tableau 3
Principales causes de flushs.

<i>Causes fréquentes</i>
Flush cutané bénin (émotion, température, aliments)
Rosacée
Ménopause
Fièvre
Alcool
<i>Causes rares mais graves</i>
Anaphylaxie
Tumeurs carcinoïdes
Phéochromocytome
Mastocytose
<i>Autres causes</i>
Néoplasiques
Cancer médullaire de la thyroïde
Tumeurs pancréatiques (VIPome)
Cancer du rein
Médicaments (voir Tableau 3)
Ingestion de poissons (histamine, ciguatera)
Troubles anxieux ou psychiatriques
Syndrome d'activation mastocytaire (voir Tableau 5)
Affections neurologiques
Maladie de Parkinson, migraine, sclérose en plaques, lésions du nerf trijumeau, syndrome de Frey, dysautonomie familiale, hypotension orthostatique, syndrome de Streeten
Flushs idiopathiques
<i>Causes très rares</i>
Sarcoïdose cutanée, sténose mitrale, Dumping syndrome, déficit en androgènes, intoxication à l'arsenic, POEMS syndrome, leucémie à basophiles, carcinome bronchique, histiocytose maligne, neuroblastome malin, ganglio-neurone malin, chirurgie périaortique, syndrome de Leigh, syndrome de Rovsing



Fig. 1. Épisode de flush au cours d'une mastocytose cutanée. Le flush est transitoire et ne s'accompagne pas en règle générale de sueurs. Il est dû à la dégranulation des mastocytes cutanés et peut être associé à une urticaire pigmentaire.

bénignes : médicamenteuses (une liste exhaustive est nécessaire), métaboliques (ménopause), allergiques (Tableau 2). On peut proposer aux patients de tenir un carnet pendant 15 jours et d'y consigner les caractéristiques de leurs flushs : horaire, durée, signes associés (cardiaques, bronchopulmonaires, digestifs, cutanés), tous les agents exogènes qui auraient pu les provoquer comme les aliments, médicaments, exercice physique, alcool, émotion, stress, etc. (Tableaux 2 et 4). L'examen physique recherchera des arguments en faveur d'une maladie maligne (perte de poids, masse abdominale, adénopathies, fébricule) et un examen cutané soigneux recherchera des signes de mastocytose cutanée comme l'urticaire pigmentaire.

En cas d'absence d'anomalie à l'interrogatoire comme à l'examen physique, chez la femme jeune sans antécédent, le diagnostic de flush cutané bénin peut être retenu, et aucun examen complémentaire n'est indispensable. Dans le cas inverse, en cas de doute, le bilan paraclinique sera orienté par l'examen clinique. Ce bilan ayant pour objectif de rechercher des causes graves de flush comprendra le dosage sérique de VIP, de chromogranine A, de tryptase, de sérotonine, de calcitonine, le dosage urinaire des 24 heures de 5HIAA et des dérivés méthoxylés ; un scanner abdominal et une échographie thyroïdienne. À l'issue de ce bilan, si les examens sont négatifs, on pourra discuter l'hypothèse d'un syndrome d'activation

Tableau 4

Médicaments, qui associés à l'alcool peuvent induire des flushs.

Disulfirame
Chlopropamide
Métronidazole
Kétoconazole
Griséofulvine
Céphalosporines
Chloramphénicol
Antipaludéens de synthèse
Carbamide de calcium
Phentomaline
Quinacrine
Bénorylate
Tacrolimus topique

mastocytaire (Tableau 5) ou retenir une origine psychiatrique si le contexte l'autorise, sinon, le diagnostic de flush cutané bénin physiologique pourra être retenu, avec une réévaluation du malade à distance.

3. Étiologies des flushs

Les principales causes des flushs sont citées dans le Tableau 1.

3.1. Causes fréquentes

3.1.1. Flushs cutanés bénins

Il s'agit de la cause la plus fréquente de flush. Les facteurs favorisant les flushs bénins sont l'hyperthermie, l'exercice physique (mécanisme de thermorégulation), l'alimentation (épices

Tableau 5

Critères diagnostiques du syndrome d'activation mastocytaire.

Symptômes épisodiques évocateurs de dégranulation mastocytaire affectant ≥ 2 organes

Peau : urticaire, angioedème, flushs

Digestif : nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales

Cardiovasculaires : syncope hypotensive, tachycardie

Pulmonaire : sifflement

Naso-oculaire : conjonctivite, prurit

Diminution de la fréquence ou de la sévérité voire résolution des symptômes sous traitement ciblant la dégranulation mastocytaire : antihistaminiques type 1 ou 2 ; antileukotriènes ou stabilisateurs du mastocyte (cromoglycate disodique)

Élévation d'un marqueur validé d'activation mastocytaire sanguin ou urinaire : supérieure au taux de base du patient pendant un épisode symptomatique (au moins 2 occasions) ou taux de base de tryptasémie > 15 ng/mL de façon persistante ou tryptasémie au-dessus du taux de base du patient à une occasion. Les dosages des métabolites urinaires de l'histamine sur 24 h ou des prostaglandines sont moins spécifiques

Exclusion des causes d'activation mastocytaires définies

Primaires : mastocytose

Secondaires : allergies, urticaire physique, urticaire chronique auto-immun, anaphylaxie, angioedème, urticaire

D'après Akin et al. [38].

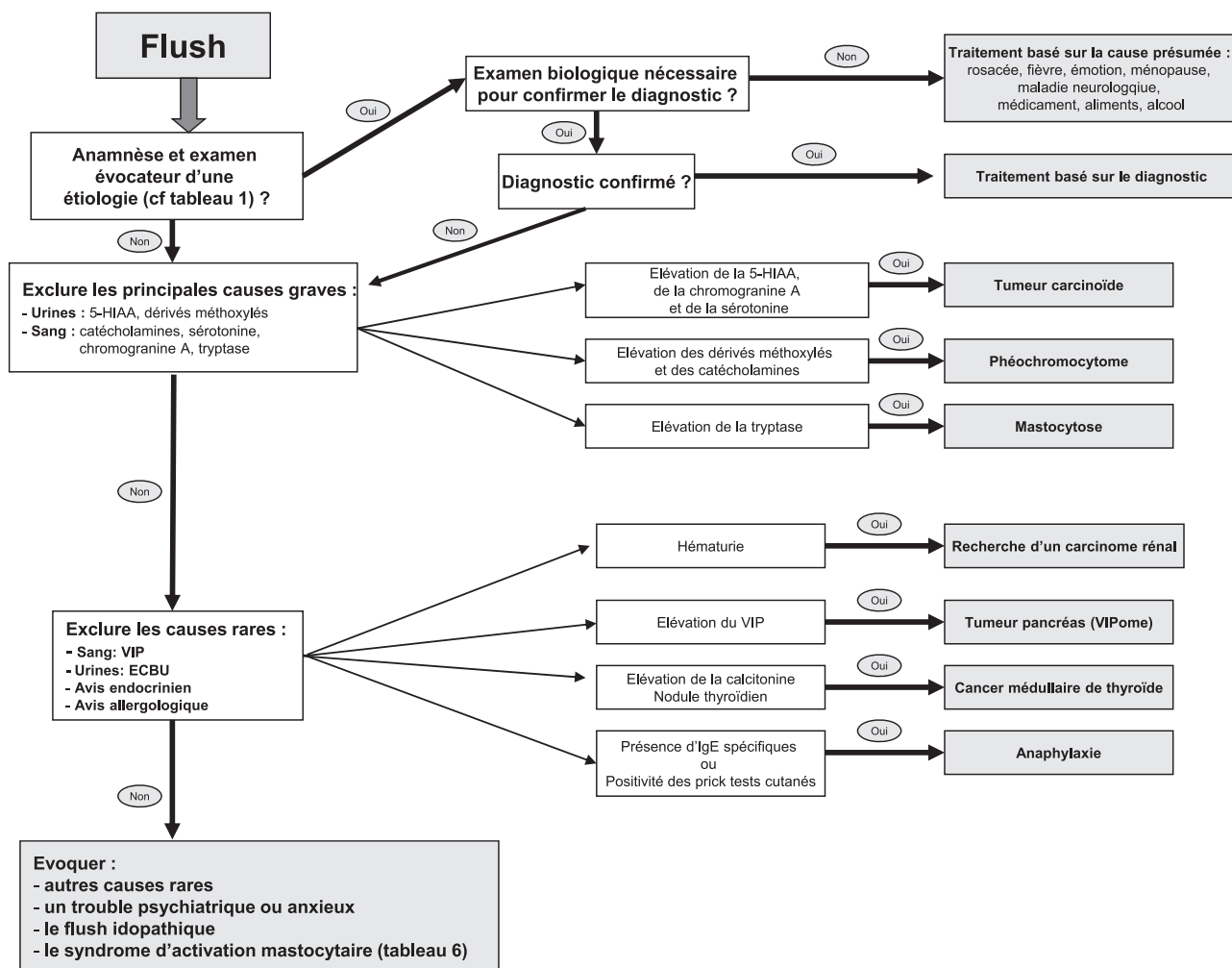


Fig. 2. Démarche diagnostique devant un patient avec flushs. Les causes de flushs sont nombreuses et comportent diverses pathologies bénignes et malignes. L'interrogatoire bien mené et l'examen clinique sont essentiels dans l'évaluation et l'orientation diagnostique d'un patient présentant un flush. En fonction de cette première étape, des examens seront prescrits si l'on ne peut pas identifier une étiologie évidente et bénigne.

contenant du piment rouge), les toxiques (alcool) et l'émotion (érythème pudique). Ils surviennent fréquemment chez la femme et sont le plus souvent nus, c'est-à-dire sans aucun signe associé, à l'exception de sueurs [1,6]. Parmi les signes négatifs, on retiendra l'absence d'antécédent, l'absence de prurit, l'absence de signe physique associé et la résistance aux traitements antihistaminiques s'ils sont prescrits.

3.1.2. Ménopause

Cinquante pour cent des femmes ménopausées (la plupart en péri-ménopause) souffrent du syndrome climatérique caractérisé par un flush suivi d'une sensation de chaleur ascendante et de sueurs profuses « bouffées de chaleur ». Les flushs surviennent volontiers la nuit et sont parfois responsables de troubles du sommeil [6].

3.1.3. Consommation d'alcool

Le flush secondaire à la consommation d'alcool est lié à l'action directe de son produit de dégradation, l'acétaldéhyde, par l'acétaldéhyde déshydrogénase. Dans certains cas, un déficit en cet enzyme provoque une sensibilité accrue à l'alcool : déficit congénital chez certains asiatiques, déficit acquis dans la maladie de Hodgkin [7]. Indirectement, l'alcool provoque également un flush lorsqu'il est associé à certains traitements (Tableau 4) ; c'est le cas pour l'effet antabuse recherché avec le disulfirame (via une

inhibition de la dégradation de la sérotonine) dont l'utilisation pour le sevrage alcoolique est maintenant abandonnée, ou d'un effet secondaire inattendu de certains traitements tels que le métronidazole, les céphalosporines, ou le tacrolimus (via une activation de la synthèse de prostaglandines) [6,7].

3.1.4. Causes médicamenteuses

Les médicaments sont de grands pourvoyeurs de flushs et un interrogatoire minutieux est indispensable pour rechercher un médicament responsable (Tableaux 2 et 4).

3.2. Causes rares mais graves

Les causes rares mais graves doivent être éliminées en priorité.

3.2.1. Anaphylaxie

Les symptômes observés, survenant sur un terrain atopique, après contact avec un allergène, sont une urticaire superficielle (érythème cutané prurigineux et migratoire, bien limité, maculopapuleux précédé d'un flush), parfois associée à un angioedème (urticaire profonde) réalisant un œdème blanc, froid, élastique, ne prenant pas le godet et pouvant atteindre larynx, luette, organes génitaux externes, lèvres, paupières. D'autres symptômes aspécifiques peuvent être associés : nausées, vomissements, diarrhée,

rhinorrhée, prurit généralisé ou palmoplantaire [8]. Si le flush est isolé, l'anaphylaxie peut être exclue [7].

Le diagnostic est plus difficile dans le cadre d'une urticaire physique favorisée par le froid, l'exercice, le frottement ou l'exposition solaire. L'élévation, à la phase aiguë, de la tryptase et de l'histamine sérique est une aide au diagnostic. En revanche, il n'est jamais observé d'anomalie de ces deux paramètres entre les crises, contrairement à ce qui est observé lors de la mastocytose où la tryptase sérique reste élevée de façon chronique. Ce type de flush est très sensible aux antihistaminiques et aux corticoïdes. En présence de signe de gravité (dyspnée inspiratoire, syncope, hypotension artérielle), il s'agit d'une urgence vitale, nécessitant un traitement immédiat par adrénaline 0,25 à 0,5 mg en sous-cutanée ou en intramusculaire [8].

3.2.2. Syndrome carcinoïde

Les signes les plus fréquents du syndrome carcinoïde sont le flush (95%) et la diarrhée (80%) [9–12]. Les localisations les plus fréquentes sont grêliques (40%) puis bronchiques (30%), coliques (25% dont 16% de l'appendice) et gastriques (5%) [9,10,13]. Cliniquement, le flush du syndrome carcinoïde évolue en trois phases : initialement le flush, rouge cerise, se situe au niveau du visage, avant de descendre et d'intéresser tout le corps (paumes et plantes comprises), persistant de quelques secondes à quelques minutes (origine digestive), à quelques heures (origine bronchique) [3,6,13] ; secondairement la coloration devient rouge cyanique ; enfin survient une pâleur associée à une sensation de chaleur et de prurit intense. Ces symptômes cutanés sont associés à un bronchospasme souvent marqué. Les signes digestifs sont fréquents et concomitants du flush : douleurs abdominales, diarrhée non glairo-sanglante explosive, hypersécrétion lacrymale. Au cours de l'évolution peuvent apparaître des téléangiectasies, une insuffisance tricuspéidienne et une sténose pulmonaire, pouvant aboutir à terme à une insuffisance cardiaque droite [1]. Rarement on peut observer une hypotension, des syncopes et des palpitations [12,14]. Biologiquement, le diagnostic repose sur l'élévation de la chromogranine A, de la sérotonine sanguine et de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5HIAA) urinaire [12,14]. Ces dosages sont souvent faussés par la prise de certains médicaments ou aliments avec des faux-positifs (5-fluoro-uracile, melphalan, banane, avocat, caféine [7]) ou des faux-négatifs (ACTH, chlorpromazine, héparine, isoniazide, phénothiazine [12,14]). L'octréoscan peut être utile pour le diagnostic et le bilan d'extension de la tumeur. Certains facteurs favorisant le déclenchement d'un syndrome carcinoïde sont parfois signalés : alimentation, émotion, anesthésie, consommation d'alcool, administration de pentagastrine ou de catécholamines [7,12,14]. Les facteurs limitant ou supprimant les crises sont la somatostatine, l'interféron- α , les antihistaminiques, les α -bloquants, les inhibiteurs de la sérotonine [6] et bien sûr l'exérèse tumorale.

3.2.3. Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur dont l'incidence annuelle est de 2 à 8 pour 1 000 000 [15–18]. Dix pour cent des cas sont héréditaires [15–17] et associés à une néoplasie endocrinienne multiple de type 2, au syndrome de von-Hippel-Lindau, ou à la neurofibromatose de type 1 [15–17]. L'hypertension artérielle, liée à une augmentation des résistances périphériques, est labile, paroxystique et parfois associée à une hypotension orthostatique. Les malaises sont classiquement décrits par la triade de Ménard – céphalées, sueurs, palpitations – et peuvent être associés à un cortège de symptômes peu spécifiques dont le flush, la pâleur, l'amaigrissement, l'irritabilité, les douleurs abdominales. Les malaises observés au cours du phéochromocytome peuvent être provoqués par des médicaments (certains antiémétiques), des aliments riches en tyramine et rarement par les efforts de

mictions en cas de paragangliomes vésicaux [12]. Il peut s'y associer une hyperglycémie et une hypokaliémie. La biopsie à l'aiguille est formellement contre-indiquée. Le diagnostic se fait par dosage des catécholamines plasmatiques au décours de la crise dont la sensibilité est de 97% et sur celui des dérivés méthoxylés urinaires des 24 heures dont la spécificité est de 99% [15–17]. Le phéochromocytome est dans 95% des cas localisé dans la zone abdominopelvienne. Il est recherché en première intention par un scanner ou une IRM. La scintigraphie à la MIBG est recommandée en cas de forte suspicion si le scanner et l'IRM sont normaux, ou en cas de suspicion de localisations métastatiques [15–17] ; l'utilisation de la TEP-FDG n'est pas encore validée. Le traitement est chirurgical et nécessite une préparation médicale par alpha- et bêtabloqueurs.

3.2.4. Mastocytoses

Les mastocytoses sont liées à l'accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes suite à une mutation hyperactivatrice de *c-Kit* [19]. Le diagnostic formel de mastocytose s'établit sur des données histologiques mais le phénotypage de la moelle avec recherche de mutation de *c-Kit* est un examen peu invasif et rentable [20,21]. Les manifestations classiques sont cutanées (urticaire pigmentaire surtout), digestives, osseuses (ostéoporose ou à l'inverse condensation osseuse), urinaires (pollakiurie) et neuropsychiatriques [19,22–26]. L'urticaire pigmentaire typique est constituée de maculopapules multiples, persistantes, de petite taille, de couleur rouge-brun, hyperpigmentées et prurigineuses, présentes sur le tronc, les membres et le cou, et respectant la tête et les zones palmoplantaires. La friction (signe de Darier pathognomonique) [19] entraîne la libération d'histamine et favorise la formation de papules œdémateuses accompagnées parfois de bulles [7]. Les flushs de la mastocytose surviennent de façon paroxystique, peuvent durer 15 à 30 minutes et être associés à une sensation de chaleur, avec parfois des signes hémodynamiques marqués (hypotension artérielle, tachycardie, palpitation, syncope) [12]. Les signes digestifs, diarrhée, douleurs abdominales, nausées sont également fréquents et volontiers provoqués par une prise d'aspirine, l'alimentation, l'alcool, ou encore l'exercice [13]. Le bronchospasme est rare [12]. Les flushs peuvent survenir de manière spontanée, ou être provoqués par certains facteurs comme la fatigue, les règles, un accès de colère, une exposition à la chaleur [6,12], ou encore par certains traitements (morphine, codéine, succinylcholine, étomidate, thiopental) [27] (Tableau 3). Les crises paroxystiques avec flushs sont souvent suivies d'une longue période d'asthénie marquée [12]. Certaines formes rares et très graves de mastocytose (leucémie à mastocytes) peuvent être découvertes devant des flushs isolés, en l'absence de toute lésion cutanée ou d'autres manifestations, ce qui entraîne souvent une longue errance diagnostique [28,29]. Les facteurs inhibant la survenue du flush sont l'adrénaline, un traitement associant anti-histaminiques de types 1 et 2. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) est à utiliser avec une extrême précaution, étant donné le risque de choc anaphylactique. La présence d'un angioœdème, d'une urticaire papuleuse migratrice chez un patient présentant un flush sont des éléments à l'encontre d'une mastocytose [12].

3.2.5. VIPome

Il s'agit d'une tumeur pancréatique très rare sécrétant un polypeptide intestinal vasoactif (VIP) [30,31], lequel est responsable de crises paroxystiques associant une diarrhée aqueuse et abondante (plusieurs litres par jour) et des flushs. L'examen physique est normal. Biologiquement sont observées une hypokaliémie, une hypochlorémie, une élévation sérique de la chromogranine A et du VIP sérique. Le traitement repose sur le 5-fluoro-uracile [32].

3.2.6. Cancer médullaire de la thyroïde

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare (5 % des cancers thyroïdiens [18,33]) qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT) [33]. Le nodule thyroïdien est dur, sensible et associé, une fois sur deux au diagnostic, à une ou plusieurs adénopathies de voisinage, avec, dans ce cas, une survie à dix ans restant supérieure à 80 % [33]. Les flushs avec sueurs et la diarrhée motrice sont liés à la sécrétion de calcitonine [34]. La majorité des cas est sporadique, mais il existe 30 % de formes familiales, associées à un moins bon pronostic [33]. Une association à une hyperparathyroïdie et un phéochromocytome fait entrer la maladie dans le cadre des néoplasies endocrines multiples de type 2, affections héréditaires monogéniques rattachées à des mutations germinales du gène *RET*, recherchées systématiquement devant tout CMT [6]. Biologiquement, l'élévation de la calcitonine est spécifique et constitue le marqueur biologique tumoral utilisé pour le diagnostic et le suivi [7]. Le traitement repose sur la thyroïdectomie totale dans tous les cas de CMT et en cas de mutation du gène *RET* à titre prophylactique [33].

3.2.7. Carcinome rénal

Le cancer du rein peut, rarement, provoquer un flush par synthèse par la tumeur de prostaglandines. Le contexte clinique est souvent peu spécifique: altération de l'état général, fébricule, érythrocytose, hématurie macroscopique, masse et douleur lombaire. Biologiquement existe parfois une éosinophilie [35,36].

3.2.8. Le syndrome d'activation mastocytaire

Le syndrome d'activation mastocytaire est une entité de description récente pour laquelle des critères diagnostiques ont été proposés: il s'agit de patients présentant des signes et symptômes évocateurs de dégranulation mastocytaire sans aucun critère diagnostique pour une entité précise (mastocytose ou anaphylaxie) malgré des explorations approfondies et souvent répétées [37,38] (Tableau 5). Les signes les plus fréquents sont les manifestations digestives, dont les douleurs abdominales, les flushs, prédominant au visage et au cou, les céphalées et un dermographisme [39,40]. L'absence de population mastocytaire clonale a fait émettre l'hypothèse que dans cette entité, les mastocytes seraient quantitativement normaux, mais qualitativement anormaux avec une hyperréactivité. Les patients présentant ce syndrome sont souvent handicapés dans leur vie personnelle et professionnelle, d'où l'importance d'établir le diagnostic, car les traitements inhibant la dégranulation mastocytaire comme les antihistaminiques ou le cromoglycate disodique sont très efficaces.

3.2.9. Dumping syndrome

Ce syndrome est classiquement décrit plusieurs semaines après la réalimentation chez le patient gastrectomisé ou ayant subi une chirurgie bariatrique pour obésité (by-pass gastrique). Cliniquement, le patient ressent une sensation de malaise, associée à des bouffées vasomotrices, un érythème suivi d'une pâleur du visage, des douleurs épigastriques précédant des vomissements et des selles liquides. Sont également observées une rhinorrhée, une tachycardie, une hypotension et une amélioration des symptômes par le décubitus. Les troubles surviennent dans la période postprandiale après l'ingestion de produits sucrés ou très gras. Biologiquement, l'élévation de la sérotoninémie postprandiale est évocatrice du diagnostic [6].

3.2.10. Pathologies neurologiques

Certaines maladies neurologiques peuvent entraîner des flushs comme la maladie de Parkinson, l'hypotension orthostatique, les migraines, la sclérose en plaques, des tumeurs cérébrales, l'épilepsie et certaines lésions médullaires [2,4,5,41–44]. Les flushs

sont alors dus à une vasodilatation et une dysautonomie dans la maladie de Parkinson, les migraines et la sclérose en plaques [2].

Le ganglion trijumeau est connecté aux vaisseaux sanguins par des fibres nerveuses contenant de la substance P. Si ces fibres sont anormalement activées, comme après une lésion du nerf trijumeau ou dans certaines migraines, le relargage de substance P peut entraîner une vasodilatation et une dysesthésie. Des flushs unilatéraux peuvent résulter de lésions du nerf sympathique controlatéral, comme dans le cadre d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner [1]. Lorsqu'un traumatisme juxta-parotidien (parotidectomie le plus souvent) se complique d'une lésion du nerf auriculo-temporal, une resynthèse anarchique nerveuse se produit en quelques mois. Puis l'activation, par la réalimentation, du réflexe salivaire provoque des accès de flush et de sudation sur le territoire de la joue homolatérale appelés syndrome de Frey [6]. Après la section du nerf, les axones sympathiques seraient colonisés par des fibres parasympathiques, ce qui entraînerait une vasodilatation cutanée et des sueurs lors de la mise en jeu du réflexe salivaire par la mastication des aliments.

Les lésions de la moelle épinière peuvent entraîner une hyper-réactivité du système nerveux autonome entraînant des flushs, des céphalées et des sueurs. Les lésions de la moelle qui peuvent induire des flushs sont principalement situées dans la région cervicale basse ou à la jonction thoracolombaire et sont le plus souvent la conséquence de traumatismes rachidiens graves. Les flushs sont dus à des réflexes vasomoteurs induits par une hypertension neurogénique via les récepteurs situés dans la crosse de l'aorte, les sinus carotidiens ou les vaisseaux cérébraux [2,5,41,44].

L'hypotension orthostatique en elle-même peut entraîner des flushs et des sueurs. Enfin, le syndrome de Streeten, qui associe une hypotension orthostatique et une hypersécrétion de bradykinines, peut entraîner des flushs du visage, une hypotension, tachycardie, surtout en position de décubitus latéral [4,5].

3.2.11. Flushs inexpliqués et maladies psychiatriques

Un flush peut également être d'origine psychiatrique. Une anxiété, simple ou dans le cadre d'un trouble panique, peut s'accompagner de flushs et sueurs. Il s'agit souvent de femmes jeunes. On ne retiendra toutefois cette hypothèse avec prudence après une enquête soigneuse et après avoir revu les patients au bout de quelques mois afin de vérifier que les symptômes ne se sont pas aggravés et ne nécessitent pas d'investigations supplémentaires [2,45,46].

4. Diagnostics différentiels

Les causes d'érythème du visage sont nombreuses, et c'est le caractère permanent de celui-ci qui doit conduire à évoquer un autre diagnostic que celui de flush [5,6]. La rosacée, qui se manifeste par des flushs au début de la maladie, finit par provoquer un érythème permanent de la face aux stades tardifs. La rosacée est une cause fréquente de flush, et souvent responsable d'un préjudice esthétique et d'un inconfort psychologique importants. Cette maladie évolue en trois phases. Le flush est observé lors de la phase initiale, il est initialement paroxystique et non prurigineux, volontiers favorisé par l'émotion et les changements de température, survenant aussi volontiers en période postprandiale, surtout si le repas a été rapide et a comporté l'ingestion d'aliments chauds et épicés ou d'alcool. Secondairement, l'érythrocytose est permanente et s'associe ensuite à une couperose (télangiectasies) et des papulopustules localisées au niveau du nez et des pommettes [7]. L'évolution finale peut aboutir au rhinophyma. Plus rarement sont observés une atteinte oculaire (blépharite, conjonctivite, syndrome sec oculaire, kératite), ou des accès migraineux contemporains des phases d'aggravation de la maladie. Dans les formes papulopustuleuses, les antibiotiques (doxycycline) ou antifongiques

(métronidazole) sont des traitements de référence, mais restent des traitements suspensifs. Le tabagisme aurait un effet bénéfique [47] en réduisant la réactivité vasomotrice de la peau.

5. Conclusion

Le flush est un symptôme qui, de part sa nature paroxystique, doit être recherché à l'interrogatoire. Les causes les plus fréquentes sont en général évidentes et ne nécessitent pas d'exploration pour débiter un traitement approprié. La découverte d'un flush non induit par des agents exogènes (médicaments, aliments ou alcool) doit faire pratiquer des investigations complémentaires afin d'éliminer dans un premier temps des affections graves mais rares (mastocytose, tumeur carcinoïde, phéochromocytome, VIPome, cancer médullaire de la thyroïde ou carcinome rénal).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Ray D, Williams G. Pathophysiological causes and clinical significance of flushing. *Br J Hosp Med* 1993;50:594–8.
- [2] Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas* 1997;27:203–14.
- [3] Aldrich LB, Moattari AR, Vinik AI. Distinguishing features of idiopathic flushing and carcinoid syndrome. *Arch Intern Med* 1988;148:2614–8.
- [4] Wilkin JK. Flushing reactions: consequences and mechanisms. *Ann Intern Med* 1981;95:468–76.
- [5] Wilkin JK. The red face: flushing disorders. *Clin Dermatol* 1993;11:211–23.
- [6] Blanchet P. [Paroxysmic vasomotor skin manifestations (author's transl.)]. *Ann Dermatol Venereol* 1978;105:1001–7.
- [7] Izikson L, English 3rd JC, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:193–208.
- [8] Metcalfe DD. Differential diagnosis of the patient with unexplained flushing/anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:21–4.
- [9] Ganim RB, Norton JA. Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol* 2000;9:173–9.
- [10] Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858–68.
- [11] Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 2005;52:731–41.
- [12] Roberts 2nd LJ. Carcinoid syndrome and disorders of systemic mast-cell activation including systemic mastocytosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:415–36.
- [13] Jabbour SA, Davidovici BB, Wolf R. Rare syndromes. *Clin Dermatol* 2006;24:299–316.
- [14] Jackson JA, Shipman HD. Occult retroperitoneal carcinoid tumor with flushing and solitary lung metastasis. *West J Med* 1989;151:461–3.
- [15] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427–34.
- [16] Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315–29.
- [17] Plouin PF, Amar L, Lepoutre C. Pheochromocytomas and functional paragangliomas: clinical management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:933–41.
- [18] Strosberg JR. Update on the management of unusual neuroendocrine tumors: pheochromocytoma and paraganglioma, medullary thyroid cancer and adrenocortical carcinoma. *Semin Oncol* 2013;40:120–33.
- [19] Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, Lepelletier Y, Bodemer C, Dubreuil P, et al. Actualités sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne* 2009;30:25–34.
- [20] Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger, Hartmann M, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435–53.
- [21] Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley, Li BJ, Schwartz CY, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603–25.
- [22] Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix, Feger C, Palmerini F, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1838–41.
- [23] Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard, et al. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One* 2012;7:e39468.
- [24] Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, et al. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One* 2011;6:e26375.
- [25] Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, Canioni D, Barete S, Dubreuil P, et al. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1247–53.
- [26] Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:345–68.
- [27] Tharp MD, Longley Jr BJ. Mastocytosis. *Dermatol Clin* 2001;19:679–96 [viii–ix].
- [28] Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Suarez F, Yang Y, Letard S, Hanssens K, et al. Mast cell leukemia: identification of a new c-Kit mutation, dup(501-502), and response to masitinib, a c-Kit tyrosine kinase inhibitor. *Eur J Haematol* 2012;89:47–52.
- [29] Joris M, Lhermitte L, Chandresis MO, Claisse JF, Canioni D, et al. Mast cell leukaemia: D816V c-Kit mutations are not always positive. *Case Rep Hematol* 2012;2012:517546.
- [30] Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, Cameron JL, Yeo CJ. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg* 2008;12:382–93.
- [31] Krejs GJ. VIPoma syndrome. *Am J Med* 1987;82:37–48.
- [32] Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Safioleas M, Mallas E, et al. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1259–65.
- [33] Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Cancer médullaire de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:325–31.
- [34] O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995;118:936–42.
- [35] Lance JW. Solved and unsolved headache problems. *Headache* 1991;31:439–45.
- [36] Plaksin J, Landau Z, Coslovsky R. A carcinoid-like syndrome caused by a prostaglandin-secreting renal cell carcinoma. *Arch Intern Med* 1980;140:1095–6.
- [37] Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1099–104 [e4].
- [38] Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin Ther* 2013;34:45–56.
- [39] Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Esteban-Lopez MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1269–78 [e2].
- [40] Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:147–52 [e2].
- [41] Colachis 3rd SC. Autonomic hyperreflexia with spinal cord injury. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:171–86.
- [42] Hickey KJ, Vogel LC, Willis KM, Anderson CJ. Prevalence and etiology of autonomic dysreflexia in children with spinal cord injuries. *J Spinal Cord Med* 2004;27(Suppl. 1):S54–60.
- [43] Metz SA, Halter JB, Porte Jr D, Robertson RP. Autonomic epilepsy: clonidine blockade of paroxysmal catecholamine release and flushing. *Ann Intern Med* 1978;88:189–93.
- [44] Vaidyanathan S, Soni BM, Sett P, Watt JW, Oo T, Bingley J. Pathophysiology of autonomic dysreflexia: long-term treatment with terazosin in adult and paediatric spinal cord injury patients manifesting recurrent dysreflexic episodes. *Spinal cord* 1998;36:761–70.
- [45] Fava M. Depression with anger attacks. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 18):18–22.
- [46] Friedman BS, Germano P, Miletti J, Metcalfe DD. A clinicopathologic study of ten patients with recurrent unexplained flushing. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:53–60.
- [47] Mills CM, Marks R. Environmental factors influencing rosacea. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:172–3.