

Anomalie cutanée avec pertinence systémique

Livedo racemosa comme manifestation d'un syndrome des antiphospholipides

Dr méd. univ. (AT) Andrea Röthlin, Dr méd. Claudia Buser

Klinik für Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Contexte

Le terme «livedo» décrit en médecine une coloration érythémateuse-livide de la peau, qui résulte d'une réduction focale ou d'une interruption du flux sanguin dans les artères et artérioles du derme. À l'examen clinique, il convient de distinguer le livedo reticularis, avec des pigmentations cutanées livides, fermées et réticulées, du livedo racemosa, avec des pigmentations cutanées également livides, mais discontinues et ressemblant à des éclairs. Le livedo reticularis survient souvent sans valeur pathologique, surtout chez les jeunes femmes sous forme de cutis marmorata, mais parfois aussi dans le cadre d'une maladie systémique, par exemple en cas de connectivites. Il touche majoritairement les membres inférieurs

et il est lié au stress et/ou à la température [1]. Contrairement au livedo reticularis, le livedo racemosa est toujours l'expression d'une pathologie structurelle. Les altérations cutanées peuvent précéder de plusieurs mois, voire de plusieurs années, les autres manifestations d'une maladie sous-jacente. Les maladies systémiques les plus fréquemment associées au livedo racemosa sont le syndrome des antiphospholipides primaire ou secondaire, ce dernier survenant en cas de lupus érythémateux disséminé (LED). Des causes plus rares de livedo racemosa sont par exemple la vasculopathie livédoïde et le syndrome de Sneddon (triade symptomatique: céphalées, livedo racemosa et ischémies/infarctus cérébrovasculaires récurrents) [1, 2].

Présentation du cas

Anamnèse

Nous rapportons le cas d'une patiente de 57 ans présentant un livedo racemosa étendu au niveau des extrémités inférieures et des joues. Elle ne présentait pas de symptômes B, ni de symptômes articulaires ou neurologiques. Une infection virale antérieure des voies respiratoires supérieures avait entraîné la prise d'acide acétylsalicylique. Dans l'anamnèse personnelle, trois épisodes antérieurs de livedo reticularis aux extrémités inférieures ont été relevés, chacun avec une rémission spontanée. Des infections virales et l'exposition à des ovules vaginaux contenant des œstrogènes ont été considérées rétrospectivement comme des déclencheurs potentiels de

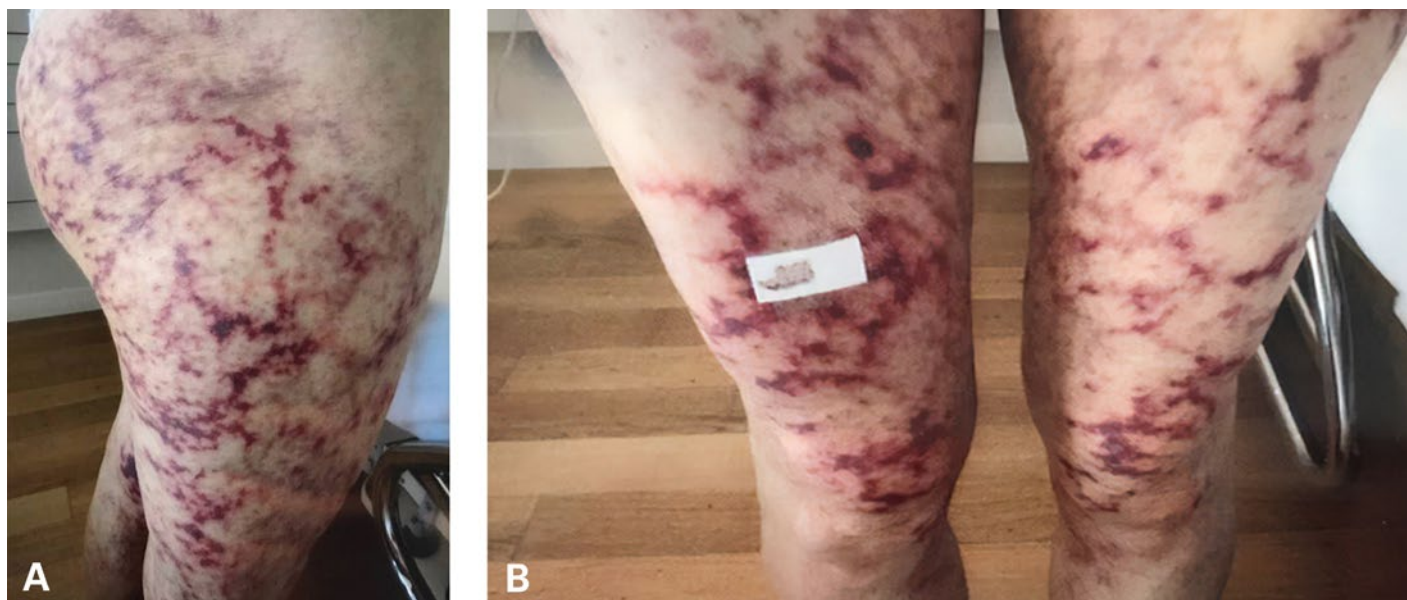


Figure 1: Livedo racemosa au niveau de la région fessière (A) et de la cuisse des deux côtés (B).

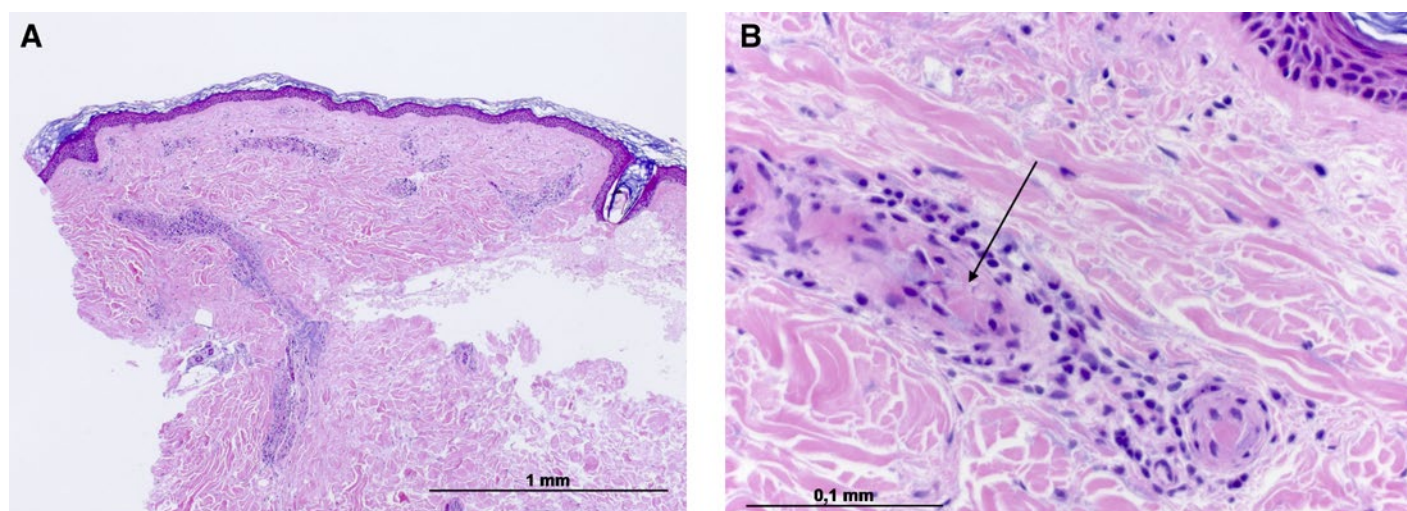


Figure 2: Biopsie cutanée; coloration à l'hématoxyline-éosine. Infiltrats cellulaires liés aux vaisseaux dans le derme (A, grossissement de 50x); microthrombi dans les capillaires (flèche dans B, grossissement de 400x). Reproduction avec l'aimable autorisation du service de pathologie de l'Hôpital cantonal de Lucerne.

ces épisodes préalables. Deux avortements spontanés ont également été relevés dans l'anamnèse, l'un à 12 semaines de grossesse, l'autre à 14. Dans l'anamnèse familiale, on note un accident vasculaire cérébral ischémique grave d'étiologie indéterminée chez le frère âgé de 42 ans.

Statut et résultats

L'examen clinique a mis en évidence les anomalies cutanées susmentionnées (fig. 1), sans nécrose ni atteinte des muqueuses. Le reste de l'examen de médecine interne et de l'examen neurologique était normal. Les paramètres vitaux étaient normaux (température 37,3 °C, pression artérielle 140/85 mm Hg, pouls 75/min, saturation en oxygène [SpO₂] en air ambiant 98%).

L'hémogramme était sans particularité, tout comme les paramètres de la coagulation, la créatinine et la protéine C-réactive (CRP). Les analyses de laboratoire étendues ont révélé des anticorps antiphospholipides (aPL) de type anti-cardiolipine (aCL) IgM positifs (33 unités d'antiphospholipides IgM [MPL-U]/ml, norme <10 MPL-U/ml) et anti-β-2-glycoprotéine I (anti-β2GPI) IgM positifs (18 U/ml, norme <7 U/ml), alors que les anticorps anti-aCL IgG (0,6 GPL-U/ml, norme <10 GPL-U/ml), anti-β2GPI IgG (0,7 U/ml, norme <7 U/ml) et le lupus anticoagulant (LA) étaient négatifs. Les sérologies pour les vascularites (anticorps anti-nucléaires [ANA], anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles [ANCA] de spécificité protéinase 3 (PR3) et myéloperoxydase (MPO), anticorps anti-ADN double brin [ADNdb], anticorps anti-antigène A et B lié au syndrome de Sjögren [anti-SSA/Ro et anti-SSB/La]), les facteurs rhumatoïdes et les facteurs du complément (C3, C4) étaient sans particularité.

Les cryoglobulines, l'électrophorèse/immuno-fixation sérique et les sérologies pour l'hépatite B et C étaient indétectables ou présentaient des valeurs normales.

La biopsie cutanée prélevée dans la zone du livedo au niveau de la partie ventrale de la cuisse a révélé une microangiopathie thrombotique avec occlusion de nombreux capillaires dermiques et une faible réaction inflammatoire lymphocytaire et granulocytaire, sans hémorragies ni atteinte des artères ou des veines (fig. 2).

Diagnostic

En résumé, il y avait ainsi une suspicion de syndrome des antiphospholipides (SAPL): les critères cliniques pour un SAPL obstétrical (deux avortements spontanés en début de grossesse) et pour un SAPL thrombotique avec manifestations non-critères (livedo racemosa) étaient remplis, mais le critère de laboratoire avec le dosage de suivi nécessaire après au moins trois mois n'était pas encore rempli. Le contrôle des anticorps aCL IgM (43 MPL-U/ml) et des anticorps anti-β2GPI IgM (21 U/ml) trois mois après l'exa-

Tableau 1: Critères de classification de Sapporo révisés

Critères cliniques

Thromboses vasculaires	Un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, de thrombose veineuse ou de thrombose microvasculaire dans n'importe quel organe ou tissu. Confirmation par l'imagerie ou l'histopathologie. Pas de mise en évidence d'une vascularite à l'histopathologie.
Morbidité liée à la grossesse	a) Un ou plusieurs enfants mort-nés pendant ou après la 10^e semaine de grossesse (SG) avec un fœtus morphologiquement normal. b) Un ou plusieurs accouchements prématurés d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^e SG, en raison d'une éclampsie, d'une prééclampsie sévère ou d'une insuffisance placentaire. c) Trois avortements spontanés ou plus avant la 10^e SG avec exclusion de causes anatomique, hormonale et chromosomique.

Critères de laboratoire

1. Lupus anticoagulant	Détection de lupus anticoagulant (LA) dans le plasma par un temps de coagulation prolongé dépendant des phospholipides en utilisant différents principes de test et/ou
2. Anticorps anti-cardiolipine	Élévation des anticorps anti-cardiolipine (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma avec un titre modéré ou élevé (≥ 40 U/ml [GPL ou MPL] ou titre ≥ 99 ^e percentile), mesurée par test ELISA et/ou
3. Anticorps anti-glycoprotéine I β2	Élévation des anticorps anti-β-2-glycoprotéine I (anti-β2GPI) d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma (titre ≥ 99 ^e percentile), mesurée par test ELISA
4. Période	Mise en évidence à deux occasions ou plus espacées d'au moins 12 semaines.

Ig: immunoglobuline; GPL: unité d'antiphospholipides IgG; MPL: unité d'antiphospholipides IgM.

Le cas particulier

men initial s'est révélé positif avec des titres situés dans la même plage, ce qui correspond à un profil de risque des anticorps faible à modéré. Avec ce résultat, le critère de laboratoire selon les critères de classification de Sapporo révisés (tab. 1) était également rempli et en conjonction avec les résultats cliniques et histologiques, le diagnostic d'un SAPL a pu être définitivement posé.

Traitement et évolution

Une anticoagulation thérapeutique par héparine de bas poids moléculaire 5000 UI par voie sous-cutanée deux fois par jour (pour un poids corporel de 63 kg) a été instaurée pour une durée totale de trois semaines dans le but de réduire le risque de thrombose artérielle ou veineuse, puis a été remplacée avec un chevauchement par de l'acide acétylsalicylique 100 mg par voie orale une fois par jour. Une thérapie de compression locale (bas de compression de classe 2) des membres inférieurs a été mise en œuvre simultanément pendant 24 heures.

En raison d'une réaction inflammatoire initiale nette au niveau de certaines lésions de racemosa avec risque de nécrose, des résultats de la biopsie cutanée pas encore disponibles et d'une suspicion de vascularite dans le cadre du diagnostic différentiel, de la prednisolone 40 mg a été administrée une fois par jour par voie orale pendant trois jours, suivie d'une diminution rapide après réception des résultats de la biopsie. Sous ce traitement, les lésions cutanées se sont rapidement améliorées (fig. 3) et, lors du contrôle de suivi effectué trois mois plus tard, toutes les lésions étaient complètement guéries, sans anomalie de la pigmentation ni atrophie.

Discussion

En cas de livedo racemosa, les biopsies cutanées révèlent à l'histopathologie la présence de thrombus intraluminaux, d'un épaississement sous-intimal de la paroi vasculaire ou d'une vascularite dans les vaisseaux sanguins de petit et/ou moyen calibre du derme et de l'hypoderme. Dans le cas présent, une microangiopathie thrombotique prédominait. Des résultats normaux dus à une «sampling error» peuvent être évités par une localisation optimale de la biopsie, une taille suffisante de la biopsie et des biopsies multiples. Le livedo racemosa est la manifestation cutanée la plus fréquente chez les personnes atteintes de SAPL et a été observé comme premier symptôme dans jusqu'à 40% des cas – chez les personnes atteintes de SAPL et de LED, il peut même s'observer dans jusqu'à 70% des cas [2].

Dans le SAPL, les anticorps aPL, un groupe hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre les phospholipides et les protéines liées aux phos-



Figure 3: Livedo racemosa en régression sur les membres inférieurs après huit jours de traitement.

pholipides, entraînent une thrombophilie acquise. La pathogenèse de cette thrombophilie n'est pas encore totalement élucidée. D'une part, on postule des facteurs déclencheurs tels que les infections, les pilules contenant des œstrogènes, la nicotine et les opérations, qui induisent un stress oxydatif et des lésions endothéliales; d'autre part, l'activation du complément et des cellules endothéliales par la modification oxydative de la forme du β 2GPI avec mise à nu d'épitopes immunogènes (domaine I [DI]) pour l'arrimage des anticorps anti- β 2GPI spécifiques du DI semble jouer un rôle important. D'autres pathomécanismes, qui ne sont pas abordés ici, entraînent des complications de grossesse dans le SAPL [3, 4].

La prévalence vie entière du SAPL dans la population est de 1 à 5%, les femmes étant plus fréquemment touchées. Le SAPL peut être primaire (sans maladie sous-jacente) ou secondaire en association avec d'autres maladies auto-immunes, notamment le LED, ainsi

qu'avec des infections, des médicaments ou des néoplasies [3].

Les principales manifestations cliniques sont des thrombus microvasculaires, veineux et artériels récurrents dans différents organes et tissus (SAPL thrombotique) et des complications de grossesse (SAPL obstétrical). Les critères de classification de Sapporo révisés (tab. 1) en constituent un résumé. D'autres manifestations cliniques du SAPL sont par ex. le livedo reticularis/racemosa, la thrombocytopénie, la néphropathie associée au SAPL ou la valvulopathie (SAPL thrombotique avec manifestations non-criteria). Les critères de laboratoire définissant le SAPL sont la détection d'anticorps aPL sous forme de LA et/ou d'anticorps aCL et anti- β 2GPI à deux occasions espacées d'au moins douze semaines (tab. 1) [3, 5].

Avec ce cas, nous voulons illustrer l'importance de l'évaluation globale des critères cliniques, ici à l'exemple du livedo racemosa (en tant que manifestation rare et critère non thrombotique) et des complications associées à la grossesse, et des critères de laboratoire pour poser le diagnostic du SAPL. L'histologie parachève le cas sur le plan histopathologique, ce que nous faisons avant tout ressortir avec les illustrations.

Dans la littérature, il existe diverses informations quant à la valeur à partir de laquelle le résultat d'un test immunologique, en particulier des tests d'anticorps aCL, doit être considéré comme positif. Cette incertitude est la conséquence de différentes méthodes de détermination immunologiques et a conduit à fixer le seuil pour un résultat positif à 40 U/ml pour de nombreux tests. Depuis l'introduction et la diffusion de systèmes de test automatisés et après la réalisation d'études de laboratoire multicentriques, il est clairement apparu que les valeurs supérieures au 99^e percentile, voire au 95^e percentile, d'un collectif normal devaient être considérées comme positives. Les valeurs supérieures à 40 ou 50 U/ml sont considérées comme fortement positives [6]. Avec les tests actuels, les anticorps aCL sont donc considérés comme positifs à une valeur de ≥ 10 U/ml

Tableau 2: Profil de risque des anticorps antiphospholipides

Profil de risque	Résultats de laboratoire
Risque élevé	- aPL triplement positifs (LA, aCL et anti-β2GPI) ou - LA positif avec ou sans aCL ou anti-β2GPI
Risque modéré	LA négatif et titre modéré à élevé ($> 99^{\text{e}}$ percentile) d'aCL et/ou d'anti-β2GPI (simple ou double positivité sans LA).
Risque faible	LA négatif et titre faible ($> 95^{\text{e}}$ et $< 99^{\text{e}}$ percentile) d'aCL et/ou d'anti-β2GPI (simple ou double positivité sans LA).

aPL: anticorps antiphospholipides; LA: lupus anticoagulant; aCL: anticorps anti-cardiolipine; anti- β 2GPI: anticorps anti- β -2-glycoprotéine I.

(GPL ou MPL) et les anticorps anti- β 2GPI à une valeur de ≥ 7 U/ml. Il convient de noter que des taux d'anticorps aPL positifs, sans manifestation clinique, ne suffisent pas à poser le diagnostic de SAPL, car le critère clinique fait défaut.

La valeur des différents anticorps aPL fait l'objet de discussions depuis des années en raison des analyses hétérogènes et du collectif d'étude. Une interprétation au cas par cas des différents anticorps aPL est recommandée.

En fonction des résultats concrets des différents tests d'anticorps aPL, un profil de risque des anticorps est défini, avec un risque faible, modéré ou élevé (tab. 2) [7].

Le choix du traitement approprié se fait en fonction du profil de risque des aPL et des manifestations cliniques (SAPL thrombotique, thrombotique avec manifestations non-critères et/ou obstétrique, asymptomatique). En résumé, l'anticoagulation orale par antagonistes de la vitamine K (AVK) reste le traitement standard du SAPL thrombotique (thromboses veineuses ou artérielles), avec un INR (International Normalized Ratio) cible de 2 à 3. L'utilisation d'anticoagulants oraux directs (AOD) comme alternative aux AVK peut être envisagée en cas de thromboses veineuses et de profil de risque des aPL faible. L'anticoagulation doit être poursuivie tant que des aPL sont détectables (contrôle tous les douze mois recommandé). L'arrêt de l'anticoagulation peut être envisagé si les aPL ne sont plus détectables à

deux reprises à au moins six mois d'intervalle [7]. Jusqu'à présent, les recommandations thérapeutiques de l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) continuent de préconiser une anticoagulation au long cours en cas de thromboembolie non provoquée [8]. Chez les personnes asymptomatiques présentant un profil de risque des aPL élevé ou modéré et chez les femmes ayant déjà eu un SAPL obstétrical, une prophylaxie primaire par acide acétylsalicylique 100 mg est recommandée en dehors de la grossesse. De plus, dans tous les cas asymptomatiques, une prophylaxie de la thrombose veineuse est recommandée dans les situations à risque (par ex. immobilisation, opérations) [7]. Pour toutes les catégories de risque, un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaire, l'élimination des facteurs déclencheurs potentiels (nicotine, substitution œstrogénique) et le traitement d'une maladie sous-jacente associée (par ex. LED) s'imposent en parallèle [3, 4].

Correspondance

Dr méd. univ. Andrea Röthlin
Ärzte Hinwil
Walderstrasse 10
CH-8340 Hinwil
and.roethlin[at]hin.ch

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Remerciements

Nous remercions le Prof. Dr méd. Walter Alfred Willemin, consultant sénior en hématologie, le Dr méd. Lukas Schmid, médecin-chef en rhumatologie et le Prof. Dr méd. Joachim Diebold, médecin-chef en pathologie, Hôpital cantonal de Lucerne, pour leur relecture attentive de l'article et leurs suggestions.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2379–82.
- 2 Pincelli MS, Echavarría AMJ, Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, Valente NYS, de Carvalho JF. Livedo racemosa: Clinical, laboratory, and histopathological findings in 33 patients. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021;20(1):22–8.
- 3 Linnemann B. Antiphospholipid syndrome – an update. *Vasa.* 2018;47(6):451–64.
- 4 Arachchilage D, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2017;178(2):181–95.
- 5 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306.
- 6 Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):809–13.
- 7 Kalmanti L, Lindhoff-Last E. Treatment of vascular thrombosis in antiphospholipid syndrome: An update. *Hamostaseologie.* 2020;40(1):31–7.
- 8 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304.

L'essentiel pour la pratique

- Le livedo racemosa est toujours l'expression d'une problématique vasculaire organique et nécessite un bilan en urgence.
- Le diagnostic du livedo racemosa est clinique (aspect typique de la peau) et histologique.
- Le syndrome des antiphospholipides peut entraîner de multiples manifestations cliniques: thrombotiques, non thrombotiques (ici à l'exemple du livedo racemosa), associées à la grossesse.
- La détection d'anticorps antiphospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anti- β 2-glycoprotéine I et/ou lupus anticoagulant), nécessaire au diagnostic du syndrome des antiphospholipides, doit être positive à deux reprises à un intervalle d'au moins 12 semaines.
- Le traitement du syndrome des antiphospholipides dépend des manifestations cliniques, du profil de risque des anticorps antiphospholipides et des maladies auto-immunes associées.



Dr méd. univ. Andrea Röthlin
Klinik für Innere Medizin,
Luzerner Kantonsspital, Luzern