

**Vasculites cutanées :**  
**leurs implications en immunologie clinique**

(article paru dans la revue Médecine et Hygiène du mois d'avril 2004)

**Anne-Karine Lapointe<sup>1</sup>, Annette Leimgruber<sup>1</sup>, François Spertini<sup>1</sup>,  
Cédric A. Deruaz<sup>1</sup>, Floriana Lurati<sup>1</sup>, Daniel Périard<sup>1</sup>, Nathalie Künzle<sup>2</sup>,  
Emmanuel Laffitte<sup>2</sup>, et Pierre-Alexandre Bart<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service d'immunologie et d'allergie, CHUV, Lausanne

<sup>2</sup>Service de dermatologie, CHUV, Lausanne

Correspondance :

Dr P.-A. Bart, MER

Service d'immunologie et d'allergie

Av. du Bugnon 46, BH – 18/709

1011 Lausanne – CHUV

Téléphone : 021 314 07 90      Téléfax : 021 314 07 91

Courriers électroniques :

[anne-carine.lapointe@hospvd.ch](mailto:anne-carine.lapointe@hospvd.ch)

[pierre-alexandre.bart@hospvd.ch](mailto:pierre-alexandre.bart@hospvd.ch)

## **Résumé**

La vasculite, atteinte inflammatoire des vaisseaux de tous calibres, peut se présenter sous la forme d'une atteinte d'organe isolée ou se caractériser par une présentation plurisystémique, menaçant parfois le pronostic vital. Devant ce type de pathologies, reconnaître le degré de sévérité de cette atteinte constitue toujours une étape importante pour le clinicien. Dans un tel contexte, une atteinte cutanée présente plusieurs intérêts : elle représente un accès aisé à la vue du clinicien et à la biopsie, et permet dès lors de confirmer le diagnostic de vasculite. Cependant, alors que les causes de vasculite sont diverses, leur expression histopathologique au niveau cutané en est relativement limitée.

A quel moment faut-il suspecter une vasculite ? Que faut-il faire et à quoi faut-il penser face à des lésions évocatrices de vasculite (purpura infiltré, livedo, nodules, nouures, lésions urticariennes fixes, ...) ? Quel bilan complémentaire doit-on pratiquer ? Quelles sont les pathologies, les diagnostics différentiels à évoquer et sur quelle base les différencier ? Autant de questions auxquelles est confronté le médecin et pour lesquelles nous allons tenter de donner quelques clés qui devraient permettre de resserrer le spectre diagnostique, même si en fin de compte une prise en charge spécialisée est souvent requise.

**Mots-clés** : vasculites, vasculite leucocytoclasique, purpura, vasculites systémiques, vasculites à ANCA, connectivites

**Abstract :**

Vasculitis, inflammatory disease of vessels of all sizes, can range from a self-limited single-organ disorder to a multisystemic presentation, sometimes life-threatening. The acknowledgment of the severity of the disease always represents an important step for the physician. In such a context, a cutaneous involvement presents many interests : it is an easy access to the biopsy and allows to confirm the diagnosis of vasculitis. Even though the causes of vasculitis are numerous, the cutaneous histopathologic expression is relatively limited. When should a vasculitis be suspected ? What must you do and think of in front of vasculitis-like lesions (palpable purpura, livedo, nodosity, fixed urticaria...)? What other investigations are necessary ? Which diseases, differential diagnosis to raise and how to differentiate them ? So many questions for the physician and for them we will try to set some keys that should help narrow the diagnostic spectrum even if finally the patient will often be taken care of by a specialist.

**Key-words:** vasculitis, leucocytoclastic vasculitis, purpura, systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, connective-tissue disease

## Introduction

En pratique clinique, l'atteinte cutanée est fréquente, et constitue souvent le premier signe, et le plus accessible, d'une atteinte systémique sous-jacente. La vasculite cutanée doit être reconnue rapidement, car elle peut mener au diagnostic d'une maladie systémique susceptible de menacer le pronostic vital si elle n'est pas identifiée à temps ; cependant, si elle peut apporter une aide considérable, la biopsie cutanée doit néanmoins être réalisée dans de bonnes conditions, tant pour ce qui concerne la localisation que la rapidité à laquelle le geste est pratiqué (dans les premières 48 heures).

Nous allons voir dans les lignes qui suivent l'attitude à adopter lorsque l'on suspecte – devant une lésion cutanée – une vasculite, et la démarche à suivre en cas de confirmation histologique d'une vasculite cutanée.

### Présentation de cas

Patiente de 40 ans, qui consulte son médecin traitant suite à l'apparition sur les jambes, au niveau malléolaire et pré-tibial, de lésions cutanées érythémateuses, infiltrées, ne s'effaçant pas à la vitropression. Un traitement topique de Diprogenta<sup>®</sup> puis une antibiothérapie systémique sont instaurés. L'évolution sur 3 à 4 semaines est défavorable avec apparition d'ulcérations et de nécroses très douloureuses (Figure 1).

La présentation clinique chez cette patiente fait évoquer la possibilité d'un purpura, palpable. Devant un tel tableau, il est essentiel d'établir s'il est dû ou non à une vasculite. La biopsie cutanée est alors essentielle pour confirmer la présence d'une vasculite, et permettre ainsi d'observer la taille des vaisseaux atteints. En effet, les classifications

actuelles des vasculites se fondent essentiellement sur la taille des vaisseaux<sup>1-6</sup>, comme nous le verrons plus loin.

### La biopsie cutanée (Figure 2)

La confirmation d'une vasculite devant des lésions purpuriques est précieuse, car il existe bien d'autres causes de purpura (Figure 3) : après avoir écarté une cause hématologique (thrombopénie), la cause d'un purpura est alors certainement de type vasculaire. Il peut s'agir alors soit d'une vasculopathie, soit d'une vasculite. Les causes de vasculopathie sont nombreuses : le purpura sur fragilité capillaire (maladie diffuse du tissu conjonctif sur déficit en vitamine C, amyloïdose), un défaut de soutien du tissu conjonctif périvasculaire (purpura sénile, corticothérapie) ou les capillarites chroniques telles qu'on les rencontre dans l'insuffisance veineuse (dermite ocre, par exemple) pour ne citer que les plus courantes<sup>7,8</sup>.

Dans ces lignes, c'est évidemment les causes de la vasculite qui vont nous intéresser, dont la classification sera revue plus loin. A ce propos, pour préciser une cause sous-jacente éventuelle à l'atteinte cutanée, il est important que la biopsie soit profonde (Figure 2). La présence de vaisseaux de plusieurs tailles sur la biopsie pourra aider à préciser la maladie d'accompagnement, en cas d'atteinte systémique. L'endroit à biopsier est également important pour espérer le meilleur rendement de ce geste. Il est donc utile de préciser au dermatologue la chronologie des lésions afin de procéder à la biopsie dans les zones les plus actives sur le plan inflammatoire. Ensuite, le geste appartient au dermatologue ; mais il devient évident si l'on se réfère à la figure 2 qu'il faut procéder à

une « punch biopsy » voire à une « biopsie excisionnelle », et qu'une « shave biopsy » n'est pas suffisante en telle situation.

### Physiopathologie

Pour bien comprendre ce qui se passe dans la peau, il est indispensable de se remémorer les mécanismes menant à l'inflammation des vaisseaux, i.e. la vasculite. Il existe différents mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions inflammatoires de la paroi vasculaire observés dans les vasculites<sup>6</sup>, qui en pratique sont souvent intriqués.

**Les réactions de type II** : la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes endothéliaux engendre une vasculopathie thrombogénique, pauci-inflammatoire et/ou une vasculite lymphocytaire.

**Les réactions de type III (Arthus)** : la formation de complexes immuns antigène-anticorps (IgG, IgM) circulants active la voie du complément provoquant typiquement une vasculite leucocytoclasique (VLC) (ce type de réaction est à la base de très nombreuses affections, dont les causes seront revues plus bas)<sup>9</sup>.

**Les réactions de type IV** (immunité à médiation cellulaire).

### La vasculite leucocytoclasique (VLC)<sup>10</sup>

Bien que les causes de vasculites soient multiples, les manifestations histopathologiques au niveau cutané sont relativement limitées. La VLC est la forme de vasculite cutanée la plus communément rencontrée, et se présente cliniquement sous la forme d'un purpura, en général situé sur les membres inférieurs (zones déclives). Il s'agit en fait d'une atteinte

inflammatoire des petits vaisseaux, habituellement limitée à la peau (50% des cas), mais pouvant s'étendre à d'autres organes<sup>10</sup>. Les lésions cutanées peuvent évoluer sous la forme de vésicules, de nodules, d'ulcérations ou de nécroses superficielles. Leur taille peut varier : d'une tête d'épingle à plusieurs centimètres, mais généralement de l'ordre de 1 à 2 centimètres. Durant la phase aiguë, on peut voir apparaître un rash (souvent prurigineux), parfois des oedèmes des membres inférieurs, ou des symptômes systémiques (fièvre, fatigue, douleurs abdominales, arthralgies). Sur le plan histologique, la profondeur des lésions cutanées est directement corrélée avec une atteinte extensive de la vasculite, alors souvent systémique (Figure 2) ; la VLC est caractérisée par une inflammation nécrosante (généralement transmurale) des vaisseaux de petit calibre situés dans les couches superficielles du derme (Figure 2). Les éléments caractéristiques habituellement rencontrés sont une paroi vasculaire épaissie, infiltrée de neutrophiles et de fragments nucléaires isolés, « nus » (phénomène dénommé la *leucocytoclasie*)<sup>10</sup>. Selon le type de mécanisme impliqué dans la vasculite, on peut également noter la présence d'un infiltrat lymphocytaire<sup>11</sup>.

L'évolution de la lésion se fait dans le sens d'une nécrose des tissus conjonctifs du derme, d'origine ischémique, de sorte que l'aspect des vaisseaux est alors perdu. C'est bien la raison pour laquelle la biopsie doit être réalisée rapidement après la détection des lésions, au mieux entre 18 et 24 heures après leur apparition<sup>12</sup>. Cela permet alors aussi de détecter la présence éventuellement – à l'immunofluorescence – d'IgG, d'IgM, du facteur C3 du complément, et plus rarement d'IgA dans la paroi vasculaire.

### Suite du cas présenté

La patiente est alors adressée au dermatologue qui pratique une biopsie cutanée (Figures 4 et 5). Celle-ci montre sur l'ensemble du derme superficiel une nécrose de la paroi des *petits* vaisseaux avec quelques rares images de leucocytoclasie ; l'immunofluorescence révèle des dépôts granuleux d'IgM et de C3 dans les vaisseaux du derme superficiel et moyen compatibles avec une *vasculite leucocytoclasique*.

**Une fois le diagnostic histologique de VLC retenu, à quoi faut-il penser ? et quel bilan complémentaire faut-il effectuer ?**

La vasculite cutanée peut être idiopathique (45-55%), infectieuse (15-20%) (atteintes bactériennes, virales, parasitaires ou fongiques), associée à des maladies inflammatoires (15-20%), à la prise de médicament (10-24%) ou à des néoplasies (2-5%). Il faut donc rechercher systématiquement la prise récente de médicaments, les plus souvent incriminés étant le propylthiouracil, les sulfonamides, les pénicillines, l'allopurinol, certains AINS<sup>13,14,16</sup>. Ne pas oublier non plus une vaccination (antigrippale par exemple), un épisode viral récent, une infection virale (HBV : PAN ; HCV et/ou HIV : cryoglobulinémie, PAN) ou des signes évocateurs d'une maladie systémique ou d'un cancer (principalement présence d'une paraprotéinémie et maladies lymphoprolifératives)<sup>5,15,16</sup>.

Le diagnostic final est évidemment posé avec le meilleur rendement lorsque l'on conjugue les éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et histopathologiques. A l'anamnèse, il faut s'enquérir de symptômes évocateurs d'une atteinte systémique tels que fatigue, baisse pondérale, état fébrile, arthralgies, douleurs abdominales, hypertension artérielle, ou liés à une atteinte d'organe (rénale, digestive, pulmonaire ou neurologique en particulier). Un *examen physique complet* est de rigueur (y compris peau et status neurologique). En cas de suspicion d'atteinte systémique, un *bilan biologique* devra être effectué selon un plan exposé plus loin.

### Classification des vasculites

Les vasculites sont des maladies particulièrement difficiles à classier<sup>5</sup>. Cette difficulté résulte entre autres du manque de connaissance concernant l'étiologie, de présentations cliniques qui se chevauchent et du nombre faible de signes spécifiques ou pathognomiques des différentes maladies vasculitiques. La première en date des classifications des vasculites – basée sur la taille des vaisseaux – sert toujours de référence à d'autres classifications. En 1990, l'*American College of Rheumatology* (ACR) a élaboré une autre classification à partir d'un collectif de plus de 800 patients atteints de vasculite, tenant compte de critères à la fois anamnestiques, cliniques, et histologiques<sup>3,17</sup>. En 1992, la *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC) définissait une liste de 10 différents types de vasculite<sup>2</sup>; cependant, cette classification, basée uniquement sur des critères histopathologiques, n'aide que peu le clinicien... Ainsi, ces deux classifications restent d'une utilité relativement médiocre sur le plan clinique puisque la valeur prédictive positive pour poser un diagnostic a été estimée inférieure à

30% dans une étude pratiquée sur 198 patients<sup>18</sup>. Fort de cette constatation, on a estimé qu'une classification basée sur la taille *prédominante* du vaisseau est probablement plus utile car il existe souvent des chevauchements en ce qui concerne la taille du vaisseau atteint pour une même maladie (Table 1). Cette classification nous intéresse particulièrement ici, car elle a été spécifiquement élaborée pour les vasculites caractérisées par une atteinte cutanée<sup>19</sup>. Dans les situations où la peau n'est pas touchée, les classifications de l'ACR et de *Chapel Hill* doivent être considérées en premier lieu. Dans les paragraphes suivants, nous allons donc nous servir de la classification proposée par Calabrese<sup>19</sup> (Table 1) pour aborder un certain nombre d'étiologies – les plus courantes ou importantes à reconnaître – responsables de vasculites cutanées.

### **Vasculite (prédominante) des petits vaisseaux** (Table 1)

#### Vasculite cutanée des petits vaisseaux (*Cutaneous small-vessel vasculitis (CSVV)*)

Ce terme remplace la dénomination ancienne de vasculite d'hypersensibilité où l'on retrouve classiquement sur le plan histologique une vasculite leucocytoclasique<sup>5</sup>. Le plus souvent, une anamnèse d'exposition médicamenteuse ou infectieuse est retrouvée. Selon les critères de l'ACR, on peut poser le diagnostic de « vasculite d'hypersensibilité » avec trois des critères suivants (sensibilité 71%, spécificité 83.9%) : (1) âge > 16 ans, (2) médicament susceptible d'avoir précipité le problème, (3) purpura palpable, (4) éruption cutanée, (5) biopsie positive (VLC). Que faire devant une telle atteinte<sup>20,21</sup> ? Exclure une atteinte systémique, suppression de l'agent causal, réduction de l'activité, surélévation des membres inférieurs. L'évolution est en général spontanément résolutive. En cas de lésions chroniques, étendues, ou d'atteinte articulaire, des traitements tels que la

colchicine<sup>22,23</sup> (0.6 mg 2x/j) peuvent apporter un certain bénéfice. Élément intéressant, Sais et al.<sup>16</sup> ont décrit que le passage à la chronicité pouvait souvent être prédit par la présence d'arthralgies et de cryoglobulinémie, et l'absence de fièvre lors de la phase aiguë. Des atteintes cutanées sévères peuvent justifier un traitement de corticostéroïdes par voie orale, efficace seulement à hautes doses, à prescrire sur une courte durée<sup>24</sup>.

### Vasculite cryoglobulinémique (VC)

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines monoclonales ou polyclonales qui précipitent au froid<sup>6</sup>. Elles sont normalement présentes en petite quantité dans le sérum, mais peuvent être considérablement augmentées dans différentes pathologies. Il en existe 3 sous-types<sup>5</sup> : *type I* (25%) : il s'agit d'IgM monoclonales, toujours associées à des hémopathies malignes (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström), sans activité « facteur rhumatoïde » ; *type II* (25%) : IgM monoclonales dirigées contre des IgG (ce sous-type est rencontré typiquement en association avec les connectivites, les infections ou la cryoglobulinémie mixte essentielle) ; *type III* (50%) : IgM polyclonales dirigées contre des IgG<sup>25</sup>. Pour les types II et III on parle volontiers de cryoglobulinémie mixte en raison de l'aspect polyclonal des immunoglobulines détectées, au moins partiellement. Les cryoglobulinémies provoquent des vasculites systémiques en raison d'une inflammation de la paroi du vaisseau par dépôts de complexes IgM-IgG et activation secondaire du complément. Une vasculopathie ischémique peut être observée par obstruction directe des vaisseaux par les cryoglobulines (élément typique du *type I*). Les étiologies connues des cryoglobulines regroupent les infections (HCV), les maladies auto-immunes et les syndromes lymphoprolifératifs. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont le purpura palpable, les arthralgies ou arthrites, et l'asthénie. Une

glomérulonéphrite, des myalgies et une neuropathie peuvent aussi se voir, ainsi que rarement une atteinte pulmonaire, responsable d'hémoptysies. Le froid aggrave les lésions seulement dans 10 à 30% des cas. Le complément est en général abaissé (C4). Le traitement dépend de la cause sous-jacente. En cas d'hépatite C (retrouvée dans 6 à 75% des cas de cryoglobulines dans certaines séries<sup>16,26</sup>), un traitement combiné d'interféron- $\alpha$  pégylé et de ribavirine est maintenant devenu le traitement de choix. Cependant, des traitements de courte durée avec des corticostéroïdes à petites doses (0.1-0.3 mg/kg/j) pourront être utiles pour le purpura, les arthralgies et l'asthénie. Pour des atteintes rénales et neurologiques, les doses devront être plus importantes (0.5-1.5 mg/kg/j). Intéressante est la constatation que près de 50% des patients porteurs d'une hépatite C<sup>26</sup> ont une cryoglobuline, également retrouvée dans 23 à 27% des cas d'infection par le VIH<sup>27,28</sup>.

#### Vasculite urticarienne (VU) et maladie sérique<sup>29</sup>

Cinq à 10% des patients avec urticaire chronique ont une vasculite urticarienne<sup>30,31</sup>. La durée moyenne est de 3 ans. C'est essentiellement une vasculite de l'adulte (âge moyen : 48 ans), qui prédomine chez la femme. Ce qui différencie la vasculite urticarienne de l'urticaire comprend la durée des lésions (>24 heures), la présence de purpura et d'une pigmentation post-inflammatoire, ainsi qu'une sensation de brûlure (plutôt que des démangeaisons, comme dans l'urticaire). La VU se limite en général à une atteinte cutanée, mais est parfois retrouvée associée à des maladies systémiques (32% des patients avec une maladie de Sjögren, et 20% de ceux atteints de lupus érythémateux systémique (VU hypocomplémentémique !)). La maladie sérique est également une cause classique de la VU. Il faut encore distinguer la forme normocomplémentémique (NVU)

qui représente 70 à 80% des cas, de la forme hypocomplémentémique (HVU), entité particulière de plus mauvais pronostic, dont le traitement diffère<sup>29,32,33</sup>. A ce propos, mentionnons encore l'entité particulière décrite par Mac Duffie<sup>34</sup> en 1973, le SHUV (pour « syndrome HUV »), entité proche du LES, mais qui s'en distingue par un angioedème et une bronchopneumopathie obstructive. Le SHUV est en plus caractérisé par des lésions urticariennes, une hypocomplémentémie et d'au moins deux critères suivants : veinulite du derme, arthralgies ou arthrites, douleurs abdominales récidivantes, glomérulonéphrite, épisclérite ou uvéite. et présence d'anticorps anti-C1q, avec ou sans abaissement des taux de C1. Le traitement préconisé dans la forme normocomplémentémique, bien qu'il n'existe pas d'études randomisées, est composé d'antihistaminiques pour les formes légères, d'AINS tels que l'indométacine, voire de corticostéroïdes dans les formes plus sévères. La colchicine et la chloroquine sont parfois efficaces et peuvent être utilisées en vue d'une épargne stéroïdienne.

#### Purpura d'Henoch-Schönlein (PHS)

Cette maladie se manifeste généralement par un purpura (surtout au niveau des membres inférieurs et des fesses), des arthralgies (chevilles et genoux) et des douleurs abdominales en colique, parfois une néphrite dont le pronostic est bon (seulement 5% d'évolution vers une insuffisance rénale terminale). L'atteinte rénale semble plus fréquente lorsque le purpura s'étend au-dessus de la taille, qu'il est accompagné de fièvre et d'une VS élevée. Elle survient le plus souvent chez l'enfant (garçons entre 4 et 8 ans), avec un caractère saisonnier (pic hivernal), souvent au décours d'un épisode grippal. La classification de l'ACR permet de retenir – avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 88% – le diagnostic de PHS en présence de deux des 4 critères suivants : (1) purpura palpable ; (2)

âge <20 ans à la présentation ; (3) coliques abdominales et (4) granulocytes dans la paroi vasculaire sur la biopsie. Notons en passant que l'une des caractéristique du PHS – la présence de complexes immuns IgA dans la paroi vasculaire ou dans le plasma – ne fait pas partie de la classification de l'ACR, mais de celle de *Chapel Hill*. Toutefois, même si leur présence est un argument en faveur d'un PHS, elle n'est pas pathognomonique puisqu'on retrouve la présence d'IgA dans d'autres atteintes telles que le LES, l'endocardite, la néphropathie à IgA et les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, notamment. Par ailleurs, dans les PHS, il faut savoir que la recherche d'IgA dans les biopsies cutanées peut être négatives dans près de 25% des cas<sup>35,36</sup>.

### Vasculite septique

La biopsie cutanée chez les patients avec vasculite septique aiguë montre une vasculite leucocytoclasique sévère avec infiltrat neutrophilique et/ou lymphocytaire, nécrose transmurale et thrombose des capillaires et des veinules contenant des bactéries, à travers tout le derme. Les germes les plus souvent impliqués sont le méningocoque, le staphylocoque, le streptocoque du groupe A, et le pneumocoque (également le gonocoque dans la forme chronique).

### **Vasculite (prédominante) des moyens vaisseaux** (Table 1)

#### Polyartérite noueuse (PAN)

Cliniquement, le patient se présente typiquement avec des symptômes généraux tels que perte pondérale, fièvre, arthralgies et baisse de l'état général. Une fonte musculaire, des douleurs abdominales, une mononévrite multiplex, une hypertension, une orchite et une insuffisance cardiaque congestive en sont les symptômes majeurs. Vingt à 50% des

patients ont une atteinte cutanée (purpura palpable, *livedo reticularis*, ulcères à l'emporte-pièce, nodules sous-cutanés), parfois isolée (voir ci-après). La PAN classique épargne généralement les poumons. Elle est associée à une hépatite B dans environ 5% à 7% des cas<sup>37</sup>, rarement à une hépatite C<sup>38</sup>. Les patients sont traités par corticothérapie et, dans les cas sévères, par adjonction de cyclophosphamide (amélioration de la survie). Pour les cas associés à HBV ou HCV, les corticostéroïdes ne doivent être utilisés que pour de courtes périodes (risque d'activation virale). Le traitement antiviral est alors prioritaire, en association avec les échanges plasmatiques. Par contre, les plasmaphèreses n'ont pas fait la preuve de leur efficacité lorsque la PAN n'est pas associée à une hépatite.

#### Polyartérite noueuse (PAN) cutanée

Se présente généralement avec de la fièvre, des myalgies, des arthralgies et parfois une neuropathie périphérique (20% des cas), mais sans autre atteinte systémique. Les lésions cutanées sont souvent des nodules douloureux sous-cutanés ou situés dans le derme, au niveau des jambes, près des malléoles. Ces nodules peuvent s'ulcérer. Les AINS et l'aspirine sont parfois efficaces, mais les patients ont souvent besoin de corticostéroïdes ou d'autres traitements immunosuppresseurs.

### **Vasculites des petits et moyens vaisseaux** (Table 1)

#### Les vasculites à ANCA

Découverts en 1982, les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) se caractérisent par trois aspects différents à l'immunofluorescence : (1) cytoplasmique (c-ANCA), (2) périnucléaire (p-ANCA) et (3) ANCA atypique (x-ANCA). Ils ne sont pas

spécifiques à une seule vasculite (Table 2), et peuvent se rencontrer dans d'autres atteintes inflammatoires ou infectieuses. Leur prévalence dans la population normale est inférieure à 5%. Sur le plan étiopathogénique, l'hypothèse est la suivante : après que les anticorps (ANCA) se sont liés à l'antigène exprimé à la surface des neutrophiles, eux-mêmes activés par un épisode infectieux par exemple, les neutrophiles dégranulent et libèrent une grande quantité de cytokines, d'enzymes et de métabolites toxiques de l'oxygène, causant des lésions cellulaires<sup>8</sup>.

#### La polyangéite microscopique (MPA)

La plupart des patients présente des symptômes systémiques (fièvre, baisse pondérale, myalgies et arthralgies) plusieurs mois ou années avant la phase explosive. La plupart souffre de glomérulonéphrite (GN) nécrosante (qui peut évoluer rapidement, sans traitement, vers une insuffisance rénale terminale) ; le poumon est atteint dans 25 à 50% des cas (avec en particulier des hémorragies pulmonaires dans 12 à 29% des cas, grevées d'une mortalité élevée). Il existe un purpura palpable dans 46% des cas, et plus de 90% des patients ont des ANCA, surtout des anti-myéloperoxydase (p-ANCA). Parmi les caractéristiques qui distinguent la PAN de la MPA, citons entre autres la présence d'une glomérulonéphrite (GN), l'atteinte pulmonaire et les récurrences fréquentes dans la MPA, ainsi que la présence d'ANCA, que l'on ne retrouve en général pas dans la PAN.

#### La granulomatose de Wegener (WG)

Composée d'une triade : (1) inflammation granulomateuse nécrosante des voies aériennes supérieures et inférieures, (2) vasculite nécrosante des petits vaisseaux et (3) GN pauci-

immune. La peau est touchée dans 46% à 66% des cas (purpura palpable, lésions papulo-nécrotiques (coudes, face, scalp), nodules sous-cutanés ou ulcères (proches du *pyoderma gangrenosum*))<sup>5</sup>. Un diagnostic peut être posé avec une sensibilité de 88.2% et une spécificité de 92% si l'on retient deux des quatre critères suivants : (1) inflammation de la muqueuse nasale ou orale ; (2) nodules, infiltrats ou cavités à la radiographie du thorax ; (3) hématurie microscopique ou cylindres hématiques dans l'urine ; (4) inflammation granulomateuse (vasculaire ou périvasculaire) à la biopsie – Classification de *Chapel Hill*<sup>17</sup>. Sur le plan du laboratoire, on observe des c-ANCA positifs chez 75 à 80% des patients, avec une spécificité anti-PR3 (Table 2). La VS et la CRP sont habituellement élevées.

#### Le syndrome de Churg-Strauss (CSS)

La maladie se manifeste en 3 phases distinctes : la première phase est caractérisée par une rhinite allergique, des polypes nasaux et un asthme à début tardif (âge moyen : 35 ans). La deuxième phase est celle d'une pneumonie à éosinophiles, une gastro-entérite et une éosinophilie périphérique. La troisième phase comporte en outre une vasculite systémique avec inflammation granulomateuse. Une atteinte cutanée est présente dans 40% à 70% des cas (purpura palpable)<sup>5</sup>. Les atteintes systémiques sont constantes, et touchent fréquemment le système nerveux périphérique (mononévrite multiplex). Au niveau du laboratoire, les ANCA sont positifs dans 60% à 70% des cas (anti-myéloperoxydase) (Table 2). Par ailleurs, on retrouve pour la biologie des éléments similaires à ceux observés dans le WG, mais avec – dans le CSS – une éosinophilie marquée, une élévation des IgE et un facteur rhumatoïde présent près de 50% des cas !

### Les vasculites cutanées associées aux connectivites

La vasculite est une manifestation inhabituelle mais sérieuse des connectivites. On peut l'observer dans le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la sclérodermie par exemple. Communément, c'est sous la forme d'un purpura palpable que se manifestent les atteintes vasculitiques cutanées dans ces maladies systémiques. Dans la PR et le LES, la peau et le système nerveux (périphérique) sont les sites les plus souvent atteints. La vasculite peut être pluri-systémique et toucher alors le cœur, le système digestif, les poumons et les reins (<1% des cas de PR). Dans le Sjögren, une vasculite peut se voir assez fréquemment (jusqu'à 20-30% des cas, surtout chez les patients avec cryoglobuline et anticorps anti-SSA/SSB), généralement de localisation cutanée<sup>5</sup>. Les autres atteintes touchent le système nerveux central, le système digestif, les reins et les glandes parotides. Il faut ajouter à ce chapitre une entité particulière – forme fruste possible de Sjögren – rencontrée chez les femmes jeunes en particulier : l'hypergammaglobulinémie de Waldenström. En plus de l'élévation des gammaglobulines, polyclonales, ces patientes présentent des hémorragies pétéchiales récidivantes au niveau des membres inférieurs. Dans ce type de présentation, il faut alors penser à rechercher une cryoglobulinémie, et faire une sérologie pour HCV<sup>37</sup> ! Sur le plan thérapeutique, seules les manifestations sévères requièrent une médication, habituellement composée de stéroïdes, et si nécessaire d'autres immunosuppresseurs, voire d'échanges plasmatiques. Il s'agit alors de traitements d'assez longue durée (3-6 mois), avec sevrage médicamenteux très progressif<sup>40</sup>.

**Avec une telle classification en tête, quel bilan complémentaire effectuer en présence d'une vasculite cutanée ?**

Des examens de base tels que VS, FSC, hémocultures, créatinine, CK, tests hépatiques, sérologies virales (hépatite C (HCV) et hépatite B (HBV), HIV), électrophorèse des protéines, recherche de cryoglobulines, sédiment urinaire (à la recherche d'une hématurie microscopique, glomérulaire, ou d'une protéinurie) sont fondamentaux. D'autres examens comme la recherche du facteur rhumatoïde (FR), des anticorps anti-nucléaires (ANA), des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) ou encore le dosage du complément, plus spécifiques, pourront renforcer de façon prépondérante un diagnostic suspecté, s'ils sont pathologiques. Par ailleurs, la recherche des complications éventuellement associées devrait comprendre une radiographie du thorax et un électrocardiogramme (ECG)<sup>10</sup>.

Une fois ce bilan pratiqué, on va alors pouvoir intégrer l'atteinte cutanée dans une éventuelle entité systémique, si les éléments complémentaires parlent en ce sens. En effet, le traitement à appliquer diffère notablement en fonction de l'étiologie.

### Evolution du cas présenté

L'examen clinique ne révèle pas d'autre atteinte d'organe que la localisation cutanée. Le reste du bilan biologique est par ailleurs normal (en particulier la VS, la CRP, les leucocytes à 10.2 G/l (neutrophiles 78%, lymphocytes 17%), la fonction rénale, le sédiment urinaire, les tests hépatiques ; on ne découvre pas de gammapathie monoclonale à l'immunosoustraction ; les sérologies hépatitiques (HBV et HCV), la recherche de FR, de FAN et d'ANCA reste négative).

Le diagnostic de vasculite cutanée des petits vaisseaux (CSVV) est finalement retenu chez la patiente. En raison de la répercussion systémique observée chez la patiente (asthénie, perte de poids, irritabilité), et de l'importante douleur due aux lésions cutanées, un traitement de corticostéroïdes (1 mg/kg/j) est introduit, avec schéma lentement dégressif.

L'évolution est lentement favorable ; on observe une cicatrisation des ulcères cutanés, avec bonne ré-épithélialisation. Fait intéressant : la survenue transitoire d'une hypoesthésie de la main droite et des orteils des deux pieds peu après l'introduction du traitement, de résolution spontanée.

Signalons encore que dans les situations de vasculite cutanée des petits vaisseaux (CSVV) sans atteinte systémique, l'approche thérapeutique pourrait consister en une association de colchicine et de dermocorticoïdes puissants, voire un traitement de tacrolimus topique (Protopic®).

## Conclusion

La VLC est la vasculite cutanée la plus souvent retrouvée sur le plan histologique. Elle se manifeste habituellement par des lésions purpuriques, situées dans les parties déclives. Cette atteinte vasculitique cutanée peut être localisée, ou être associée à des atteintes systémiques. Le but de cet article est simplement de guider le clinicien devant une lésion cutanée taxée de vasculite, de lui donner quelques lignes de conduites à tenir pour étayer le diagnostic et des classifications simples visant à intégrer le problème cutané dans un ensemble d'atteintes éventuellement plus large. En effet, seule l'intégration des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et histopathologiques permet en général de poser un diagnostic étiologique et d'instaurer le traitement adapté à chaque pathologie, avec ou sans l'aide du spécialiste.

Commentaire des figures et des tables

**Figure 1. Photographie des lésions cutanées de la patiente présentée. Purpura infiltré et nécrotique de la face antérieure de la cheville droite, très évocateur de vasculite cutanée.**

**Figure 2.** [adaptée de la référence (11)] : **Représentation schématique des couches cutanées; noter en particulier la taille des vaisseaux touchés (en rouge) dans les formes courantes de pathologies systémiques accompagnées d'une vasculite cutanée.**

PHS : purpura de Henoch-Schönlein. VLC : vasculite leucocytoclasique. ANCA : vasculites à ANCA. CRYO : vasculite à cryoglobuline. CTD : connectivites. PAN : polyartérite noueuse. SB : shave biopsy. PB : punch biopsy.

**Figure 3** [adaptée de la référence (7)] : **Algorithme simplifié des causes de purpura.**

**Figure 4** : biopsie cutanée. Coloration HE. Agrandissement 100x. **Vue d'ensemble: au niveau des petits vaisseaux du derme superficiel, nécrose fibrinoïde de la paroi.**

**Figure 5** : biopsie cutanée. Coloration HE. Agrandissement 400x. **Nécrose fibrinoïde de la paroi des petits vaisseaux avec discrète leucocytoclasie, accompagnée d'un infiltrat inflammatoire mixte composé de lymphocytes, d'histiocytes et de quelques polynucléaires neutrophiles.**

**Table 1** [adaptée de la référence (5)] : **Classification schématique des vasculites cutanées selon la taille des vaisseaux sanguins touchés.**

MPA: polyangéite microscopique. WG: granulomatose de Wegener. CSS: syndrome de Churg et Strauss. CTD: connectivites. LES: lupus érythémateux systémique. PR:

polyarthrite rhumatoïde. VLC: vasculite leucocytoclasique. IBD: maladies inflammatoires de l'intestin.

Table 2 [adaptée de la référence (41)] : **Fréquence et types d'ANCA dans différentes vasculites.** WG: granulomatose de Wegener. CSS: syndrome de Churg et Strauss. MPA: polyangéite microscopique. MPO : myéloperoxydase. PR3 : protéinase 3.

## Bibliographie

1. Jorizzo JL. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 1993;100(Suppl):106S-10S.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92
3. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-7.
4. Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL, Katsambas A, Lotti TM. Proposal for a working classification of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:499-503.
5. \*\* Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-40.
6. \*\* Crowson AN., Mihm MC Jr, Magro CM. Cutaneous vasculitis : a review. *J Cutan Pathol* 2003;30:161-173.
7. \* Crickx B, Piette F, Roujeau J.-C, Bonnetblanc J.-M. Purpura chez l'adulte. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:2S219-2S223.
8. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J.-M. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Masson, Paris, 3<sup>ème</sup> édition. 1999.
9. Mackel SE, Jordon RE. Leukocytoclastic vasculitis. A cutaneous expression of immune complexe disease. *Arch Dermatol* 1982; 118:296.
10. \*\* Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leucocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scand J Rheumatol* 2001;30:315-22.

11. \*Stone JH, Nousari HC. « Essential » cutaneous vasculitis : what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:23-34.
12. Sams WM Jr. Hypersensitivity angiitis. *J Invest Dermatol* 1989;93:78S-81S.
13. Calabrese LH, Duna GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:34-40.
14. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:849-62.
15. Gibson LE. Cutaneous vasculitis update. *Dermatol Clin* 2001;19:603-15.
16. \* Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis : a clinicopathologic study of 160 patients. [See comments]. *Arch Dermatol* 1998;134:309-15.
17. Bonsib S. Polyarteritis nodosa. *Semin Diagn Pathol* 2001;18:14.
18. Rao JK, Allen NB, Pincus. T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-52.
19. Calabrese LH. Sorting out cutaneous vasculitis – a rheumatologist’s perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:661-3.
20. Vena GA, Cassano N. Immunosuppressive therapy in cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:633-40.
21. Atzori L, Ferreli C, Biggio P. Less common treatment in cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:641-7.
22. Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:193-200.

23. Plotnick S, Huppert AS, Kantor G. Colchicine and leukocytoclastic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1489-90.
24. Allen NB, Bressler PB. Diagnosis and treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 1997;81:243-59.
25. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinemia : new concepts. *Lupus* 2000;9:83-91.
26. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yague J, Jimenez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia : study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine* 2001;80:252-62.
27. Cohen P, Roulot D, Ferriere F, Nguyen QT, Lortholary O, Jarrousse B, et al. Prevalence of cryoglobulins and hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:523-7.
28. Dimitrakopoulos AN, Kordosis T, Hatzakis A, Moutsopoulos HM. Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection : the role of HIV-1. *Ann Intern Med* 1999;130:226-30.
29. \* K. Angeli, T. Passeron, J.-P. Lacour. Vasculite urticarienne. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:917-22.
30. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:565-9.
31. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:24-31.
32. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS III. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:899-905.

33. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995;74:24-41.
34. McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973;48:340-8.
35. Mukhopadhyay S, Mousa S, George BR, Perl A. Palpable purpura, polyarthritis and abdominal pain. *Med J Austral* 2004;180(3):121-122.
36. Van Hale HM, Gibson LE, Schroeter AL. Henoch-Schonlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Dermatol* 1986;15(4 Pt 1):665-70.
37. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:238-53.
38. Zuber J-P, Deruaz C, Lobrinus JA, Waeber G, Bart P-A. Périartérite noueuse et hépatite C: association fortuite ? *Praxis* 2003;92:1717-25.
39. Yamamoto T, Yokoyama A. Hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjogren's syndrome and chronic C type hepatitis. *J Dermatol* 1997;24:7-11.
40. Breedveld FC. Vasculitis associated with connective tissue disease. *Bailleres Clin Rheumatol* 1997;11:315-34.
41. Wiik AS. Clinical use of serological tests for antineutrophil cytoplasmic antibodies. What do the studies say ? *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:799-813.

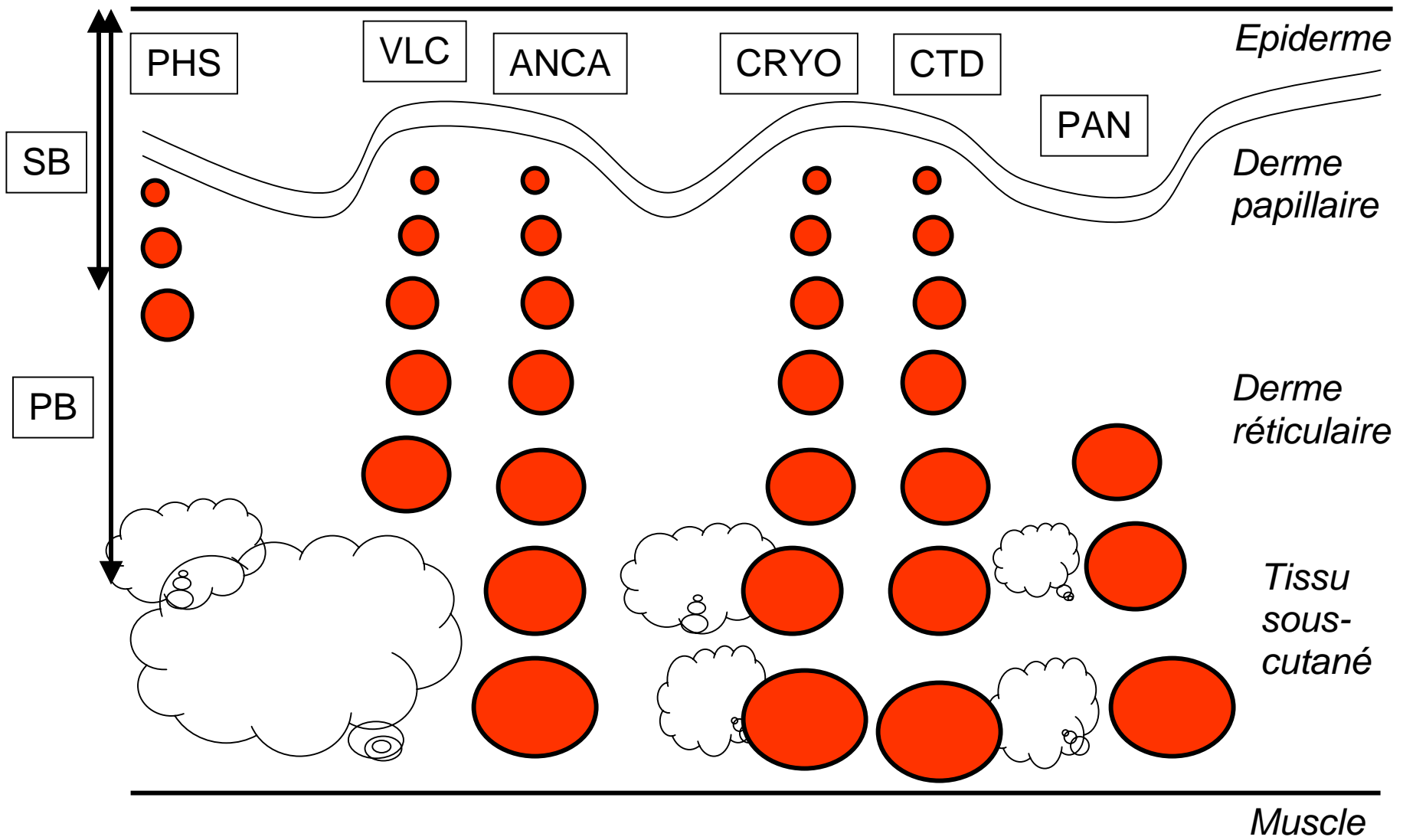
- Atteinte des petits vaisseaux (*prédominante*)
  - Vasculite cutanée des petits vaisseaux (CSVV)
  - Vasculite cryoglobulinémique
  - Vasculite urticarienne
  - Purpura de Henoch-Schönlein (PHS)
  - Vasculite associée aux néoplasies ou aux infections
- Atteinte des vaisseaux moyens (*prédominante*)
  - PAN (classique et cutanée), Kawasaki, Bürger
- Atteintes des petits et moyens vaisseaux
  - Vasculites à ANCA (pauci-immunes) : MPA, WG, CSS
  - Vasculites associées aux CTD : LES, PR, Sjögren
- Autres atteintes caractérisées par une VLC
  - Purpura hyperglobulinémique de Waldenström, IBD, dermatoses neutrophiliques (maladie de Behçet, pyoderma gangrenosum), etc.

---

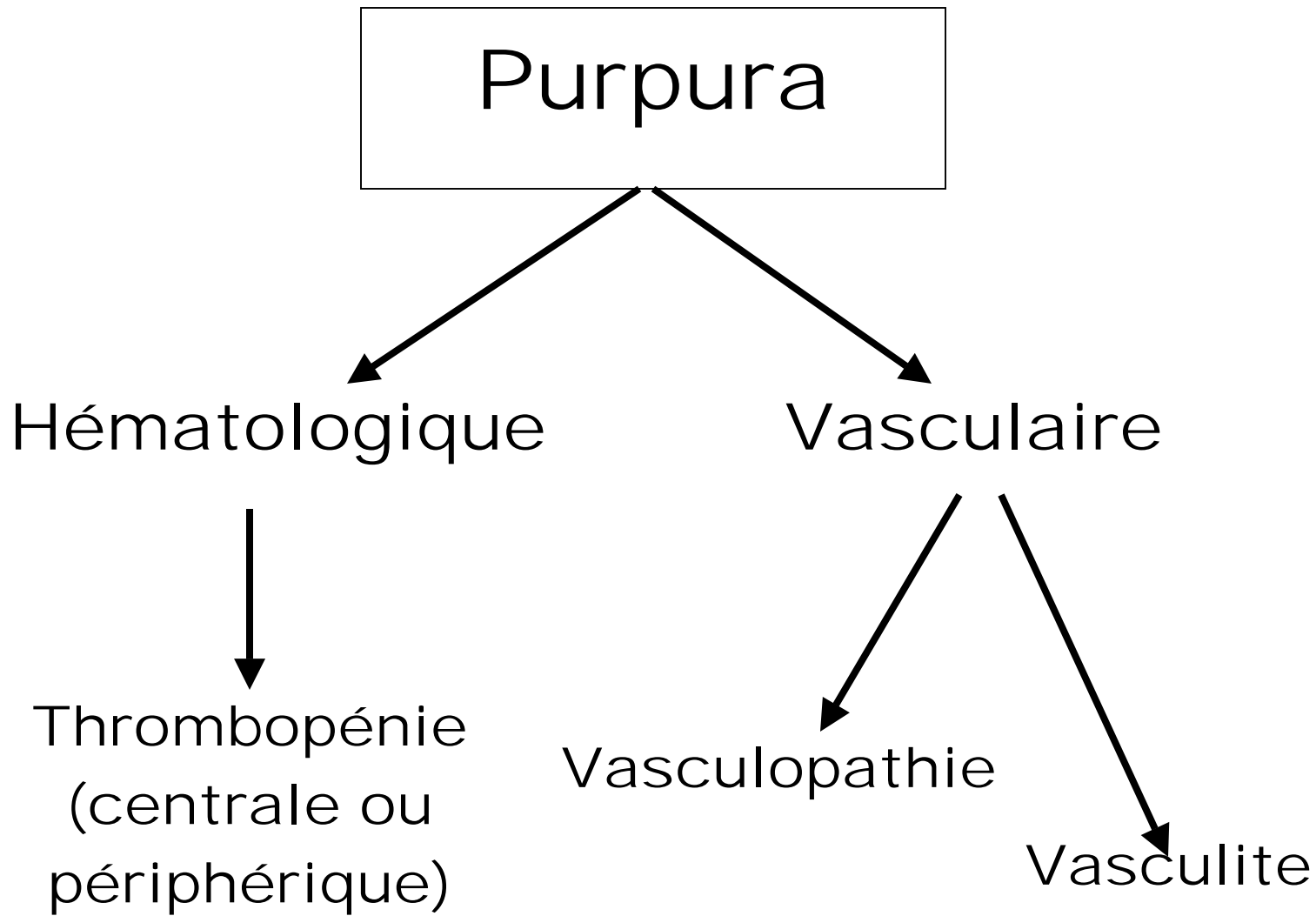
**Table 1** (pour le commentaire de la table, voir page 23)

Vasculite	ANCA (fréquence)	Cible moléculaire
WG	c-ANCA (75-80%) p-ANCA (10-15%) Négatifs (5-15%)	PR3 MPO
MPA	c-ANCA (25-35%) p-ANCA (50-60%) Négatifs (5-10%)	PR3 MPO
CSS	c-ANCA (10-15%)	PR3

**Table 2** (pour le commentaire de la table, voir page 23)



**Figure 2** (pour le commentaire de la figure, voir page 22)



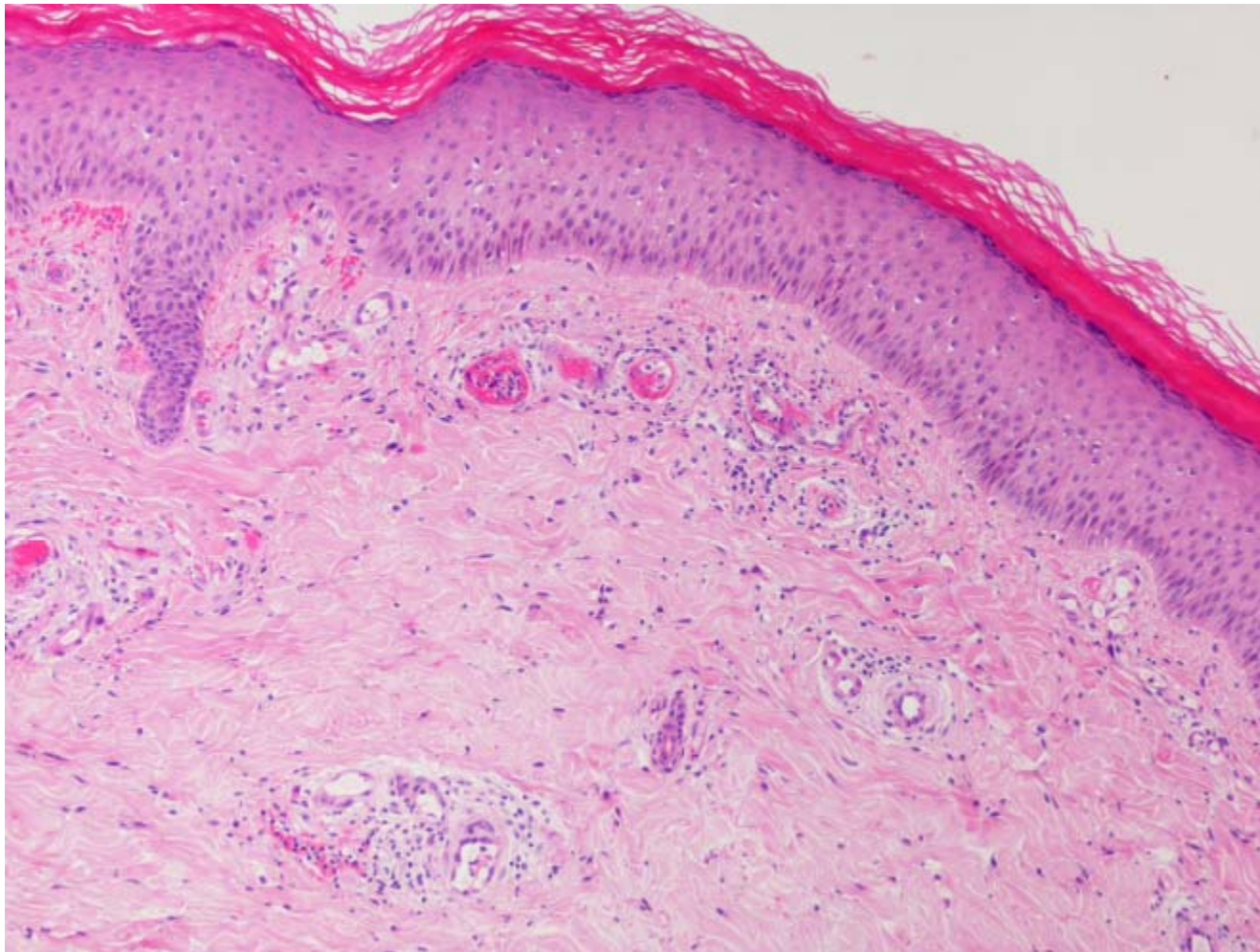
---

**Figure 3** (pour le commentaire de la figure, voir page 22)

**Figure 1** (pour le commentaire de la figure, voir page 22)



**Figure 4** (pour le commentaire de la figure, voir page 22)



**Figure 5** (pour le commentaire de la figure, voir page 22)

