

Ulcère de jambe: quand biopsier?

ou

jusqu'où aller dans le bilan étiologique?



Jean-Baptiste PICQUE

Médecine Interne et immunologie clinique

Médecine Vasculaire

Réunion ARMV 13 mai 2023



peux tu me donner les causes d'ulcère nécessitant une biopsie cutanée?



Oui, bien sûr. Voici quelques causes d'ulcères qui peuvent nécessiter une biopsie cutanée pour un diagnostic précis :



1. Infections bactériennes ou fongiques : Les infections cutanées peuvent causer des ulcères, et une biopsie cutanée peut aider à identifier l'organisme responsable de l'infection.
2. Cancer de la peau : Les ulcères qui ne guérissent pas peuvent être un signe de cancer de la peau, et une biopsie cutanée peut aider à confirmer le diagnostic.
3. Maladies auto-immunes : Certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus ou la sclérodermie, peuvent causer des ulcères cutanés, et une biopsie cutanée peut aider à confirmer le diagnostic.
4. Maladies vasculaires : Les maladies vasculaires, telles que l'artérite des membres inférieurs, peuvent causer des ulcères sur les jambes ou les pieds, et une biopsie cutanée peut aider à confirmer le diagnostic.
5. Troubles métaboliques : Les troubles métaboliques, tels que le diabète ou l'hypercholestérolémie, peuvent causer des ulcères cutanés, et une biopsie cutanée peut aider à établir le diagnostic et à orienter le traitement.

Il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive et qu'il peut y avoir d'autres causes d'ulcères nécessitant une biopsie cutanée. Il est donc essentiel de consulter un professionnel de la santé pour un diagnostic précis et un traitement approprié.

JE

Peux tu faire un lien entre les ulcères purulents, l'Yonne et les étoiles?



Je suis désolé, mais il n'y a pas de lien évident entre les ulcères purulents, l'Yonne et les étoiles. Les ulcères purulents sont des lésions de la peau qui peuvent être causées par une infection bactérienne ou virale. L'Yonne est un département français situé dans la région de Bourgogne-Franche-Comté. Les étoiles, quant à elles, sont des corps célestes qui brillent dans le ciel nocturne.

Si vous pouvez fournir plus de contexte sur ce que vous recherchez exactement, je pourrais peut-être vous aider à trouver un lien entre ces éléments apparemment disparates.



SAINTE ALPAIS

Sainte Alpais de Cudot

Au XIIème siècle, une jeune fille fut atteinte à l'âge de 20 ans d'une **maladie qui provoqua sur la peau des écoulements de pus** à l'odeur si repoussante qu'on dut la mettre à l'écart. Puis la **paralyse la gagna**.

Elle inspirait une telle répulsion qu'on lui jetait sa nourriture, de loin, devant l'espèce de tanière où elle avait été reléguée.

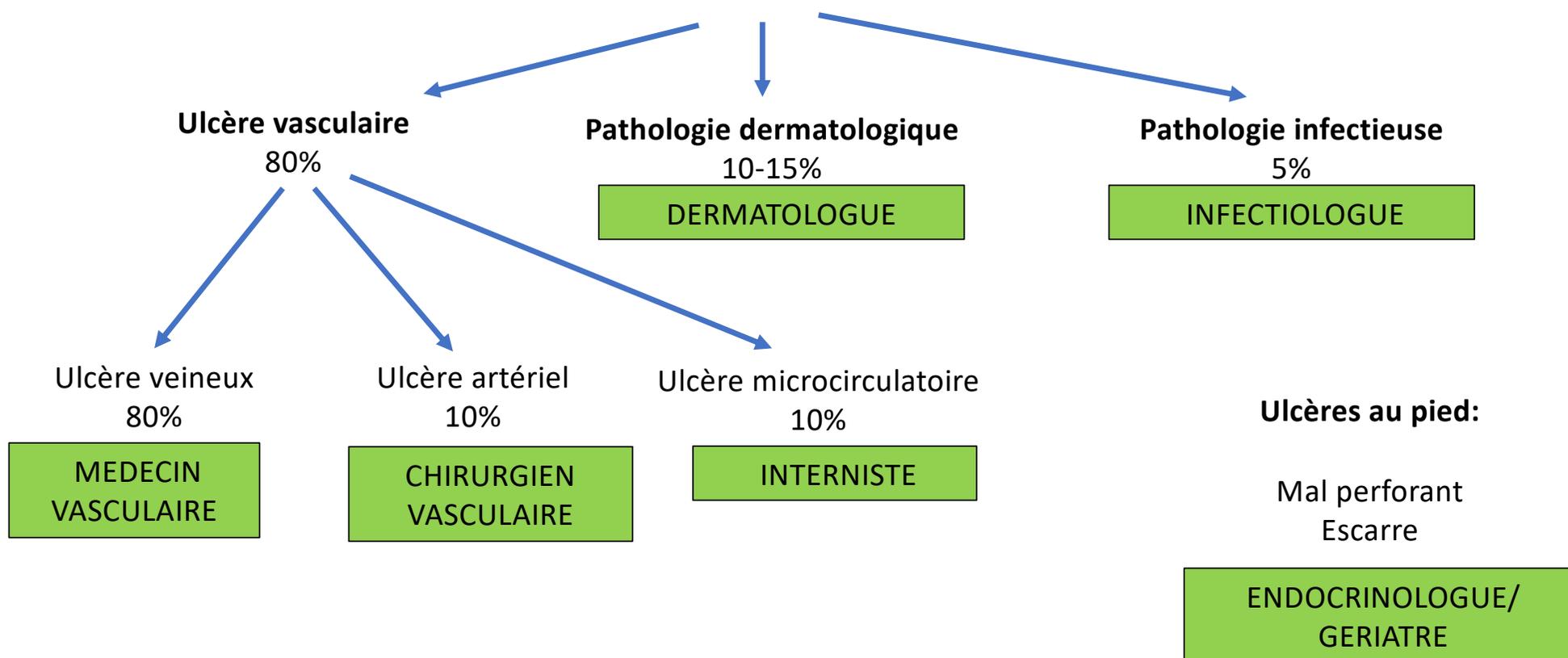
Un jour ses frères décident de ne plus lui donner à manger pour la laisser mourir, et en persuadent la mère. Alpais, abandonnée de tous, se met à prier Dieu.

Le dimanche de Pâques, ses frères et sa mère, pris de remords, reviennent la visiter et lui donnent à manger : ils sont saisis par son parfum et découvrent avec stupéfaction que ses plaies ont disparu.

Dans ses visions elle voyait la terre comme une boule « suspendue au milieu d'une mer d'azur ». Elle est la **Sainte patronne des astronautes**.

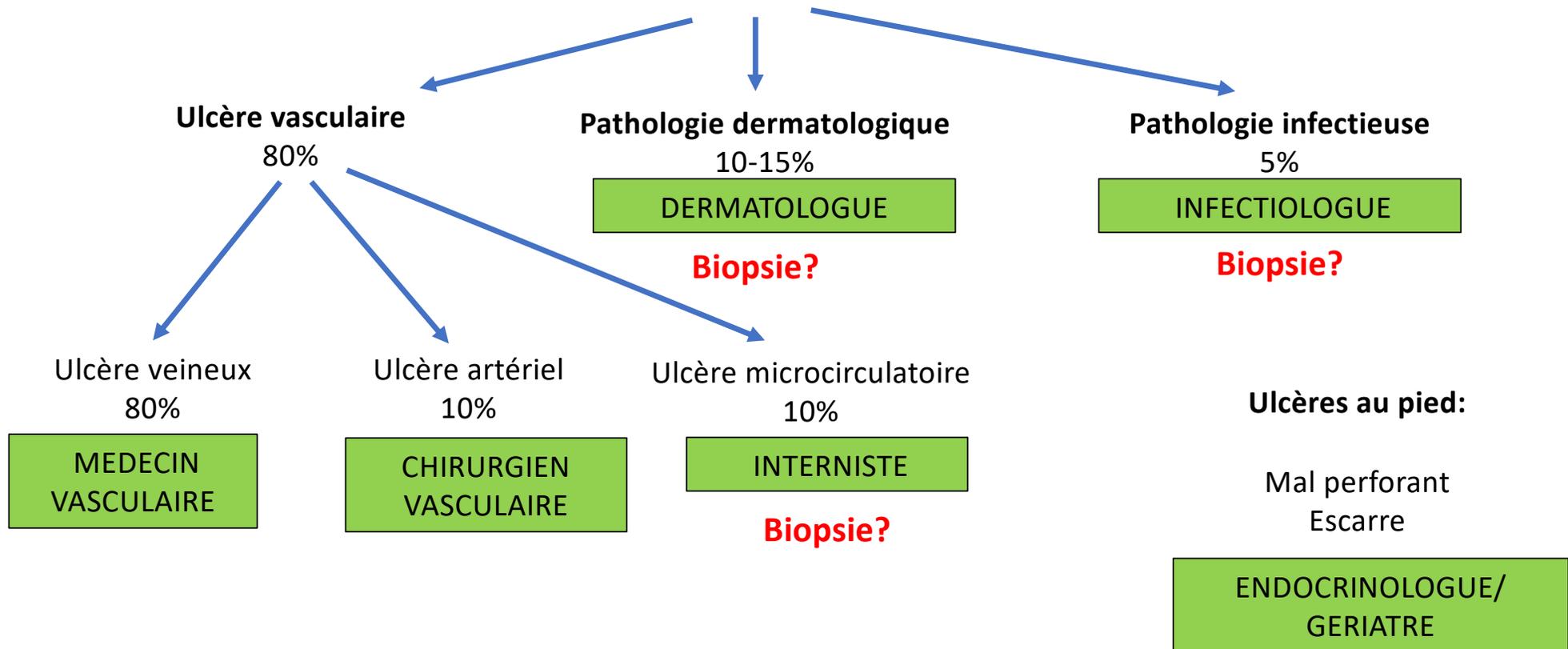
ETIOLOGIES DES ULCERES DE JAMBE

ULCERE



ETIOLOGIES DES ULCERES DE JAMBE

ULCERE



Plan

- Comment biopsier? Quelle technique d'analyse?
- Causes rares d'ulcère: intérêt de la biopsie selon la cause suspectée

⇒1. Tumorale

INDISPENSABLE

⇒2. Infectieuse

IMPORTANT

⇒3. Dermatologique

IMPORTANT

⇒4. Microvasculaire

A DISCUTER

⇒5. Médicamenteuse

PEU UTILE

⇒6. Génétique

PEU UTILE

- Conclusion

Comment biopsier?

La méthode: punch, bistouri, chirurgicale

Le site

- **sur les berges de la lésion** (à cheval peau saine/peau anormale. Proche de la zone nécrotique si nécrose. A cheval sur la zone bulleuse et péri bulleuse, si bulle)
- Également **au centre de la lésion, si suspicion de tumeur**
- Également **en peau saine péri-lésionnelle** (quand suspicion de dermatose vésiculo-bulleuse pour immunofluorescence directe)
- **sur une lésion récente**, si lésion d'âge différent

La profondeur

- Atteindre la jonction dermo-hypodermique



Analyse anatomopathologique: importance du type de milieu

- **Formol**

Analyse histologique et histochimique



- **Liquide de Michel** (conservation +4°C) ou **congelé/azote liquide**:
Analyse immunohistochimique (= recherche dépôts anticorps), utile
pour dermatose bulleuse/lupus/vascularite

nb: Etude des sous-population lymphocytaire uniquement
si congelé ++ si suspicion lymphome



1. Cause tumorale



Lymphome B

« DRAPEAUX »

INDURATION/
ASPECT BOURGEONNANT

EXTENSION/
MAUVAISE EVOLUTION
d'UN ULCERE VASCULAIRE

La nécrose cutanée n'est
pas évocatrice

Ulcère de Marjolin: transformation maligne de plaie chronique en cancer épidermoïde (squamous cell carcinoma)

- Terrain: ulcère chronique. Risque de transformation 2-3% des ulcères
- Clinique:

Aspect nodulaire et hypertrophique, induration.

Extension malgré traitement d'une cause vasculaire



Fig. 1. Clinical slide from 2008 showing 14 × 9 cm lesion on the medial aspect of the left lower extremity.



Fig. 1. (A) Irregularly shaped deep ulcerations on the dorsum of the right foot. (B) Multiple erythematous subcutaneous nodules on the right lower extremity.

**Marjolin's Ulcer Presenting with In-Transit Metastases:
A Case Report and Literature Review**

Ann Dermatol Vol. 27, No. 4, 2015

<http://dx.doi.org/10.5021/ad.2015.27.4.442>

Angiosarcome

- Clinique: induration et plaque erythémateuses chez une patiente de 60 ans avec ulcère évoluant depuis 6 mois



Figure 1

Red infiltrative plaques around the left leg medial malleolus ulcer extending proximally and distally.

Chronic venous ulceration with associated angiosarcoma

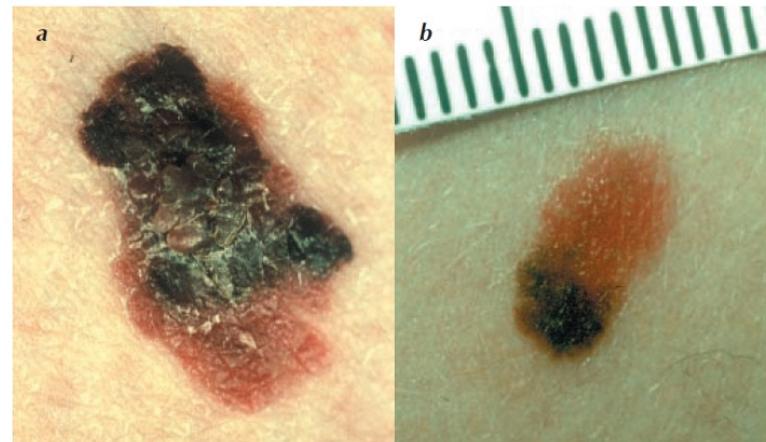
J Dermatol Case Rep 2009 DOI: 10.3315/jdcr.2009.1023

Cancer cutané

- **Basocellulaire:** ulcère bourgeonnant de petite taille initial, évoluant sur plus de 6 mois, d'aspect rose page (évoquant un tissu de granulation)
- **Epidermoïde:** lésion hyperkératosique, ulcérée
- **Mélanome:** rarement au stade d'ulcère



Figure 9. Melanoma: a) map-like contoured edge; b) bi-coloured lesion



Lymphome MALT

- Terrain: Syndrome de Sjögren/ présence d'une cryoglobuline
- Clinique: ulcère très fibrineux avec nécrose cutanée partielle
- Histologie: infiltration lymphoplasmocytaire CD20, CD43+ type MALT



Figure 1. Numerous irregular infected ulcers of the right lower extremity.

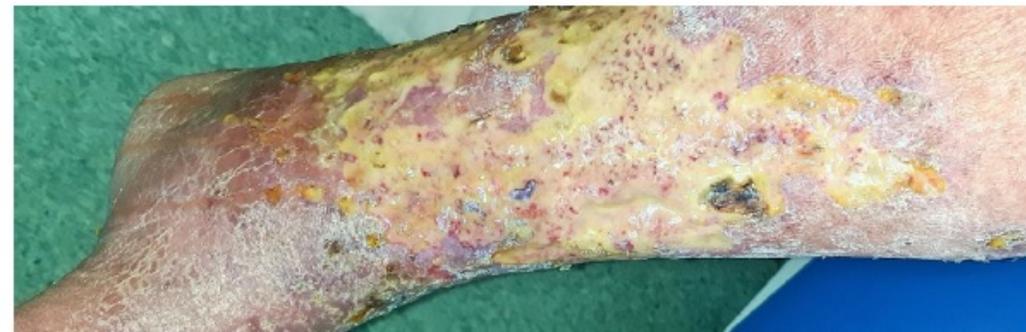


Figure 2. Extensive ulcers partially covered with necrotic tissue in the left lower extremity.

Atypical presentation of Sjogren's syndrome with MALT lymphoma mimicking chronic venous ulcers

Lymphome B diffus

- Clinique: ulcère avec fibrine à fond bourgeonnant sans cause artérielle ou veineuse évoluant depuis 3 mois.
- Histologie:
- 1^{ere} biopsie: hyperplasie pseudoépithéliomateuse.

Evolution défavorable.

- 2nd biopsie: immunohistochimie: lymphocyte CD20+, CD79a+, CD5-, C10-, CD23-, CD43-, BC16-/+

Importance de la répétition des biopsies

Utilité de l'immunohistochimie

Diffuse large B-cell lymphoma presenting as a chronic leg ulcer: the importance of repeat tissue biopsy

*Ann R Coll Surg Engl 2011; 93: e9–e10
doi 10.1308/003588411X13008889959172*



Figure 1 Wound before treatment



Figure 2 Wound after treatment

3. Cause infectieuse d'ulcère

- Mycobactéries
(tuberculosis, ulcerans
non tuberculosis,
lèpre)
- Nocardiose/
Actinomycose
- Parasite: Leishmaniose
- Fongique:
sporotrichose
(Viral: herpes)

DRAPEAUX

Pus/écoulement
Point d'inoculation

Terrain: voyage et immunodépression



Hors sujet:
Surinfection d'ulcère = conséquence et pas cause

Place de la microbiologie:

DIALOGUE AVEC LE MICROBIOLOGISTE/ANAPATH

- **Examen direct et culture standard sur écouvillon**

principale limite: rend compte de la colonisation bactérienne qui diminue la sensibilité de détection de bactéries à croissance lente et des champignons.

PCR ARN 16s/PCR spécifique (Leishmania, mycobacterium ulcerans, norcardia) Spectrographie de masse/ laboratoire de mycologie

- **Histologie:** granulome avec nécrose caséuse et colorations spécifiques

- **PAS** : micro-organismes, champignons, bactéries.
- **Ziehl** : mycobactéries.
- **Gram** : caractérisation des bactéries.
- **Whartin-Starry** : mise en évidence de spirochètes et diverses bactéries.
- **Giemsa** : bactéries, corps de Leishman (leishmanioses cutanées), champignons.
- **Grocott** : champignons (et pneumocystis carinii : exceptionnel dans les téguments).

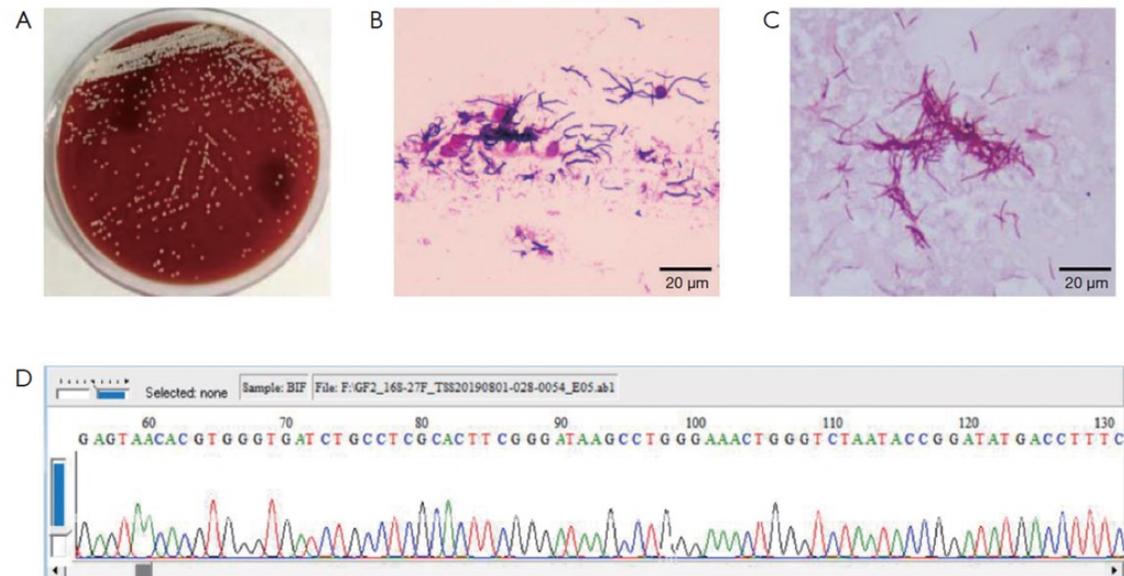
Ulcère de Buruli

- Clinique: ulcération d'installation progressive, souvent unique
- Terrain: Afrique Sub saharienne. Contact avec eau stagnante.
- Physiologie: production de mycolactone à action cytotoxique
- Histologie: (Sensibilité 90%) avec coloration de Ziehl.
- Microbiologie: PCR mycobacterium ulcerans sur écouvillon sec des berges (Se 80-90%) + Mycolactone detection par ELISA



Nocardiose

- Clinique: Abscès et ulcération sub aiguë ou chronique (atteinte neuro, poumon, SNC – formes disséminées)
- Microbiologie: actinomycète aérobie gram positif présent dans la poussière/sol, les cadavres d'animaux.
- Culture positive + identification MALDI TOF + ARN16s ou PCR spécifique + sérologie
- Histologie: non réalisée
- Traitement prolongé: (Bactrim)



Diagnosis and treatment of lymphocutaneous dermatosis caused by *Nocardia* *Ann Palliat Med* 2020;9(5):3663-3667

Mélioïdose

- Clinique: post piqûre d'insecte (Asie Sud Est- Australie du Nord). Ulcération d'installation progressive
- Histologie: non spécifique. Infiltrats de PN N, lymphocytes et histiocytes. Pas de granulome. Pas de vascularite. Pas de cancer. Coloration negative: DPAS, Grocott, Giemsa, Ziehl-Neelson et Wade-Fit.
- Culture: PCR Leishmania negative. Prélèvement positif à *Burkholderia pseudomallei*, BGN
- Antibio durant 3 mois



Figure 1 Clinical photographs of the ulcers prior to treatment with intravenous ceftazidime, oral co-trimoxazole and negative pressure dressings and after.

Sporotrichose

- mycose causée par *S. schenkii*, un organisme dimorphe omniprésent dans le sol.
- inoculation traumatique lors d'activités extérieures
- Microbiologie: culture fongique. PCR positive à *Sporothrix schenkii*
- Histologie:

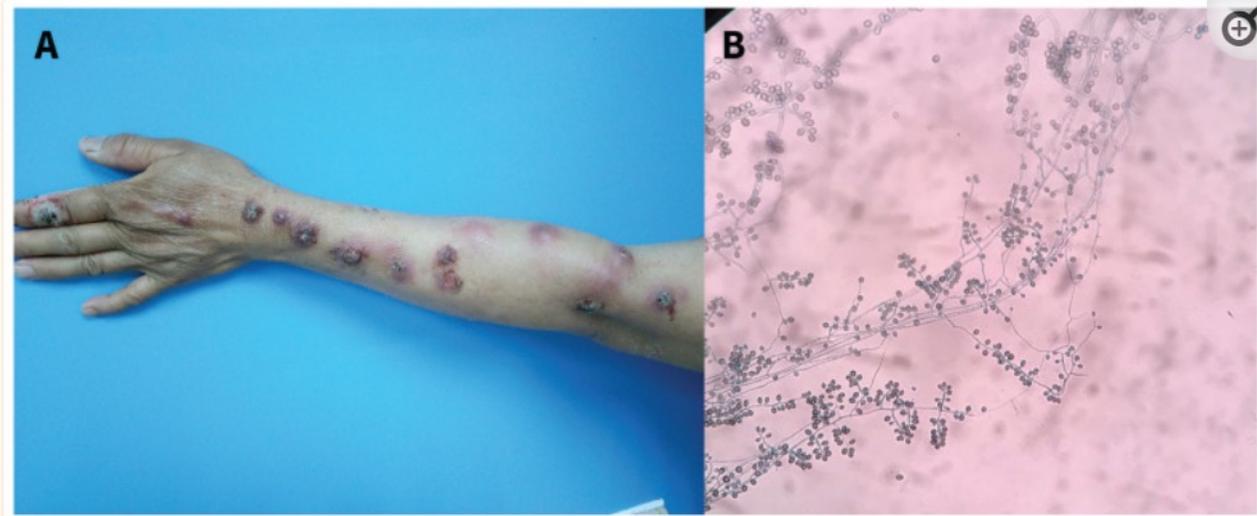


Figure 1:

Sporotrichose chez une femme de 47 ans. Photographie montrant (A) des nodules en chapelet se propageant de l'index gauche au bras de la patiente, certains étant ulcérés et recouverts d'une croûte, et (B) vue en microscopie après coloration avec bleu coton au lactophénol. Ce cliché montre de fins hyphes et conidiophores septés et ramifiés à l'extrémité effilée entourant des conidies piriformes en fleur.

Blastomycose cutanée

- Mode de contamination: contamination pulmonaire puis hémato puis cutanée ou inoculation directe par la peau
- Clinique: Lésion à croissance lente (des années)
- Microbiologie: présence de champignon
- Histologie: hyperplasie pseudo épithéliomateuse avec infiltrate à PN N. Mise en evidence de champignon type blastomyce.

Infiltrats PN N: diag. diff.



Figure 1. Vegetative ulceration 18 × 10 cm in size on anterior aspect of the left leg.

**A 25-Year History of Leg Ulceration:
Cutaneous Blastomycosis**

Dermatol Pract Concept 2020;10(3):e2020054

Leishmaniose

- Clinique: piqûre d'insecte en Afganistan 5 mois auparavant. Nodules qui ont évolué vers la nécrose puis l'ulcération croûteuse.

Autre mode de transmission: partage d'aiguille, transfusion, rapport sexuel.

- Histologie: présence de promastigotes.
- PCR Leishmania positive (plus sensible)



Fig 1. Bilateral leg ulcers at presentation

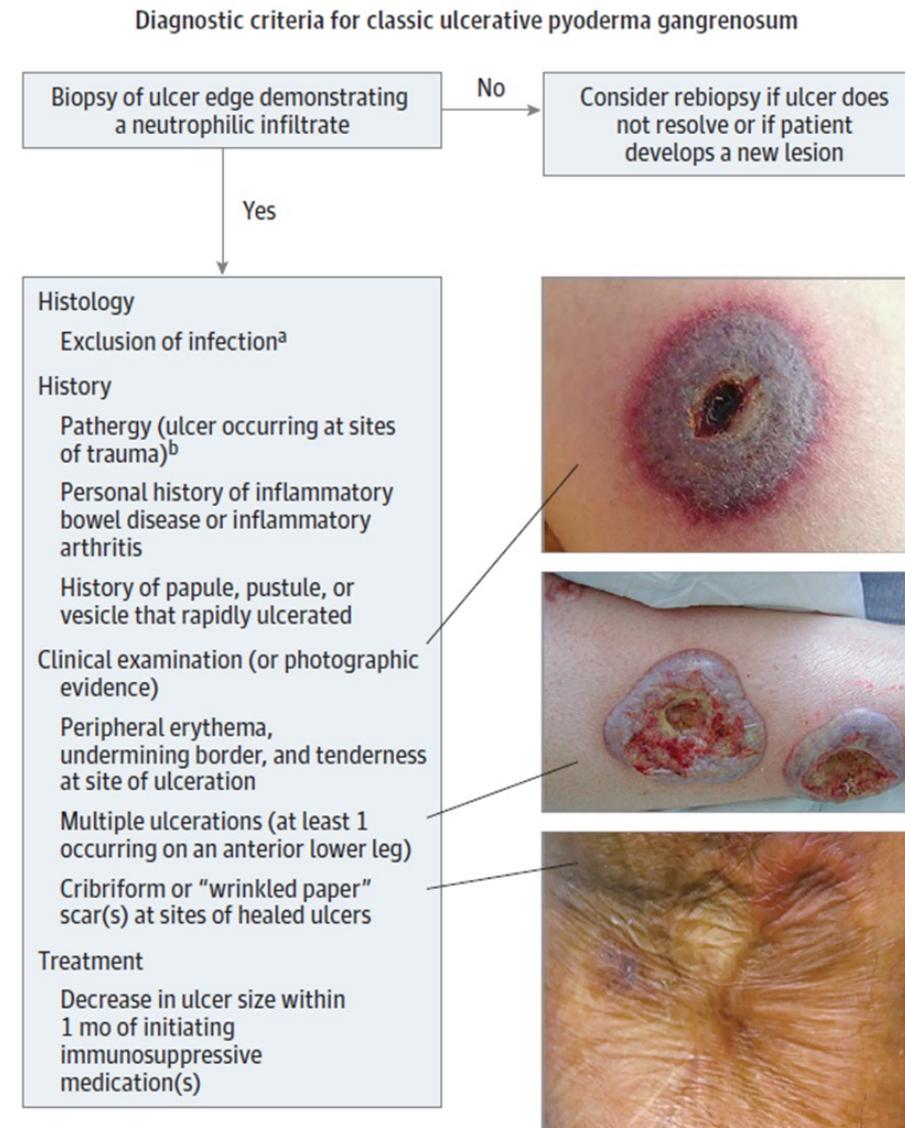
**Case report and literature review
of leishmaniasis as a cause of leg
ulceration in the United Kingdom**

4. Cause dermatologique

Pyoderma gangrenosum

- Terrain: MICI/PR/MGUS
- Clinique: ulcération douloureuse d'un nodule inflammatoire avec extension centrifuge, bord violacé
- Biopsie: infiltrat neutrophilique
- Traitement: corticoïdes
- Incidence annuelle: 3-10 cas/million.

Figure 1. Diagnostic Criteria for Classic Ulcerative Pyoderma Gangrenosum



Pyoderma gangrenosum: critère diagnostique

Critère majeur: infiltrate à PN N des berges de la lésion

8 critères mineurs.

- (1) **exclusion of infection**
- (2) Pathergy (notion de traumatisme)
- (3) history of inflammatory bowel disease or inflammatory arthritis;
- (4) history of papule, pustule, or vesicle ulcerating within 4 days of appearing;
- (5) peripheral erythema, undermining border, and tenderness at ulceration site;
- (6) multiple ulcerations, at least 1 on an anterior lower leg;
- (7) cribriform or “wrinkled paper” scar(s) at healed ulcer sites
- (8) decreased ulcer size within 1 month of initiating immunosuppressive medication.



Bullosis diabeticorum

- Complication bulleuse rare du diabète, avec apparition de lésions bulleuse évoluant parfois vers des cicatrices nécrotiques
- Histologie: bulle intra et sous dermique. IF négative.
- Diagnostic différentiel: épidermolyse bulleuse acquise, pemphigoïde bulleuse (IF +), porphyrie cutanée tardive



Figure 2 (A) Bullous lesion on the anterolateral face of the right leg. (B) Post-bullous erythema at day 15.

Hamdan R, Mihai A-M. *BMJ Case Rep* 2022;**15**:e254182. doi:10.1136/bcr-2022-254182



Figure 1. Hyaline vesicles on the third and fourth left fingers and exulcerations with necrotic scabs on the dorsal and distal fingers (December/2020).

Nécrobiose lipoïdique

- Terrain: femme diabétique vers 30 ans
- Clinique: plaque brun/jaune face antérieure des jambes (rarement unilatérale) puis atrophie avec ulcération lisse, brillante, avec perte des follicules pileux
- Evolution vers l'ulcération dans 13-35% des cas
- Histologie: réaction inflammatoire granulomateuse sur toute l'épaisseur du derme à bordure palissadique disposée autour de foyers mal limités de stroma conjonctif altéré. Des cellules géantes plurinucléées et des dendrocytes présentes, Dépôts lipidiques.
- Traitement: équilibre du diabète, soins locaux, voir dermocorticoïdes

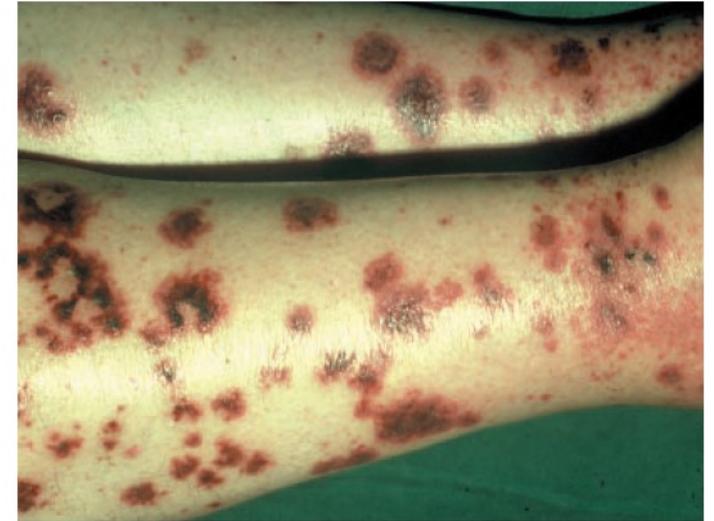


Figure 1

(A,B) plaques érythémateuses bien circonscrites des deux jambes avec un centre jaunâtre (dépôts lipidiques)

5. Causes microvasculaires

- **Cause microvasculaire sur terrain métabolique:** Angiodermite nécrotique (HTA), calciphylaxie (insuffisance rénale), embols de cholestérol (athérome)
- **Cause microvasculaire avec microangiopathie thrombotique (origine rhéologique)** (Syndrome myeloprolifératif/SAPL)
- **Cause microvasculaire avec microangiopathie inflammatoire:** Vascularite (ANCA), polyarthrite rhumatoïde, cryoglobulinémie



« **DRAPEAUX** »

Purpura /Nécrose cutané/ livedo

Anomalie du tronc et des membres supérieurs

Signe extra dermatologique: fièvre/myalgies/douleurs articulaires...

Ulcère de Martorell ou Angiodermite nécrotique

- terrain: HTA/diabète non contrôlé
- Clinique: ulcères nécrotiques, de grande taille et hyperalgiques
- Histologie: **calcification des petits vaisseaux et hyperplasie de la média** (non spécifique: calciphylaxie)



En raison de l'atteinte profonde cutanée, certains auteurs préconisent une biopsie en fuseau, large (5 × 0,5 cm) et profonde (jusqu'au fascia), à cheval entre la bordure et le centre nécrotique. Une biopsie-punch n'est pas recommandée; trop superficielle, le risque de faux négatif et de faux positif est important.

[Case Rep Dermatol](#). 2017 Jan-Apr; 9(1): 95-102.
Published online 2017 Apr 7. doi: [10.1159/000468977](#)

PMCID: PMC5422727
PMID: [28512404](#)

Painful Leg Ulceration in a Poorly Controlled Hypertensive Patient: A Case Report of Martorell Ulcer

Calciophylaxie

- Terrain: insuffisance rénale terminale
- Clinique: ulcères nécrotiques, de grande taille et hyperalgiques
- Physiopathologie: anomalie du rapport calcium/phosphore liée à l'insuffisance rénale terminale
- Histologie: calcification des vaisseaux de petit et moyen calibre aux niveaux cutané et adipeux



Calciphylaxie non urémique

« Eutrophication or nonuremic calciphylaxis »

- Terrain : traitement AVK, cirrhose, néoplasie, obésité
- Clinique: nécrose cutanée chez les patients avec obésité au niveau des sites avec importante épaisseur de graisse (face interne des cuisse, abdomen, sein)
- Histologie: Hyperplasie du vaisseau (media) et calcification réduisant la lumière, lumière parfois thrombosée
- Traitement: débridement, TPN, greffe de peau



Figure 1. The ulcer on the incision line at the anterior abdomen had livid undermined margins resembling pyoderma gangrenosum, before steroid treatment (A) and after taking 80 mg/day methylprednisolone for one week the ulcer enlarged and deepened (B).

Dermatology Reports 2018; volume 10:7445

A case of chronic ulcer due to subcutaneous arteriolosclerosis in an obese patient mimicking pyoderma gangrenosum

Vasculopathie livedoïde

« atrophie blanche idiopathique ou livedo vasculitis »

- Terrain: femme jeune
- Clinique: ulcération purpuriques, nécrotiques avec des ulcérations cicatricielles atrophiques stellaires à bordure télangiectasique et pigmentée
- Biopsie: thrombose des petits vaisseaux dermiques sans vascularite, avec des manchons éosinophiles.
- Grande fréquence des antiphospholipides
- Traitement: anticoagulant



Syndrome myeloprolifératif

- Thrombocytémie essentielle, Maladie de Vaquez
- Terrain: sujets âgés
- Clinique: , avec des ulcères ressemblant aux angiodermites, livédo douloureux et possible érythermalgie
- Histologie: micro thrombose



Vasculite cutanée: des étiologies multiples et des spécificités histologiques limitées

- Clinique: lésion pseudo urticarienne, purpura, purpura ecchymotique, bulle hémorragique, nécrose avec ulcère. Rechercher des atteintes extra-articulaires.
- Physiopathologie: inflammation et destruction des vaisseaux et des tissus péri vasculaires résultant en une ischémie puis nécrose puis ulcération
- Histologie: infiltrat à PN N et lymphocytes avec nécrose fibrinoïde des parois des vaisseaux et extravasation des globules rouges (cf purpura)

La vascularite leucocytoclasique ne permet pas d'identifier un facteur étiologique spécifique.

Nb: vascularite à IgA (Henoch Schönlein purpura: atteinte micro vasculaire avec vaisseau de très petite taille. Purpura sans évolution vers l'ulcère



Figure 9. Leukocytoclastic vasculitis: 61-year-old diabetic patient. Severe necrotic-infarctual lesions associated with palpable purpura.

Etiologie des vasculites cutanées

- **idiopathique (45-55%)**
- **à la prise de médicament** à des Médicaments (PTU, sulfamide, péni, allopurinol, AINS, vaccination) (10-24%)
- **maladies inflammatoires (15-20%): connectivite, cryo, vascularite à ANCA, PAN**
- Infections virales (hépatite) (15-20%)
- Anomalies hémato (cryoglobulinémie parfois satellite d'hémopathie/néoplasie) (2-5%)



Figure 10. Drug-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis (amoxicillin).

Vasculite cutanée - connectivite

- Sjögren/Sclérodémie/
Lupus/PR
- Histologie: vascularite
leucocytoclasique



Figure 11. Chronic vasculitic ulcers in a female patient with SLE.



Figure 12. Long-lasting vasculitic ulcers in a 55-year-old female with Sjögren syndrome and recurrent leukocytoclastic vasculitis of the legs.

Vasculite cutanée - Cryoglobulinémie

- **Histologie:**

Dans les cryo type 2/3, vascularite leucocytoclasique (cf association connectivite).

Dans les cryo type 1, occlusion des capillaires dermiques par un **matériel éosinophile coloré par le PAS**, parfois associée à un infiltrat modéré péri-vasculaire (vasculopathie thrombosante sans vascularite)

Généralement, ces aspects sont indissociables d'autres causes de microangiopathies inflammatoires

- **L'étude de l'immunofluorescence directe d'une biopsie cutanée est d'une valeur diagnostique limitée.**

Leur absence n'élimine pas le diagnostic de vascularite.

Leur présence sans lésion de vascularite histologique n'a aucune valeur diagnostique.

Des dépôts vasculaires d'immunoglobulines IgG, IgM, IgA et/ou C3 sont observés dans la vascularite cryoglobulinémique.



Figure 13. Cryoglobulinemic vasculitic ulcers in a 55-year-old female patient. HCV+ and chronic hepatitis.

Vasculite cutanée : vascularite à ANCA

- Histologie: inflammation de la paroi vasculaire par PNN/lymphocyte avec parfois
PN Eo dans la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA),
Macrophages avec cellules géantes dans les vascularites granulomateuses (maladie de Horton, granulomatose avec polyangéite GPA).
- La présence de nécrose fibrinoïde (modification de la substance fondamentale au contact de l'infiltrat de polynucléaires) au sein de la paroi vasculaire évoque les vascularites nécrosantes (PAN, GPA, GEPA).



Figures 15. Granulomatosis with polyangiitis. Multiple ulcerative lesions of the legs during Wegener's granulomatosis. The disease commonly starts with lesions of the upper respiratory tract and nose.

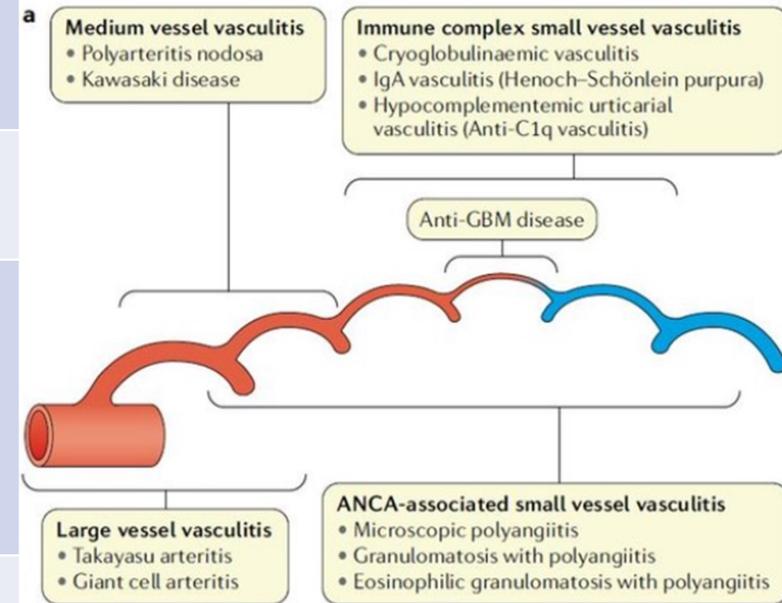
Vasculite cutanée : péri artérite noueuse



Figure 14. Panarteritis nodosa. Generalized livedo racemosa and nodules of the lower limbs in a 67-year-old woman with PAN. Complication with multiple leg ulcers after 3 years.

Classification anapath des vascularites

	Histologie	Etiologie
Vascularite leucocytoclasique	Infiltrats de la paroi vasculaire par PN N / Lymphocytes	Infectieuse, médicamenteuse, idiopathique, connectivite
Vascularite nécrosante	Présence de nécrose fibrinoïde	PAN
Vascularite nécrosante et granulomateuse	Nécrose fibrinoïde + granulomes vasculaires et extra vasculaires	Granulomatose avec polyangéite Granulomatose éosinophile avec polyangéite
Vascularites granulomateuses	Infiltrat paroi artérielle avec granulome/cellules géantes sans nécrose fibrinoïde	Horton/Takayashu
Vascularites thrombosantes	Infiltrat de paroi avec thrombose artérielle	Behçet/ Buerger



5. Cause médicamenteuse (hors vasculite)



- **Hydroxycarbamide/Nicorandil/Methotrexate:**

Ulcération muqueuse (buccale ou digestive) voir cutanée après plusieurs mois/années de traitement

Hydrea = sur risque de cancer cutané

- Inhibiteur tyrosine kinase
- Nécrose hémorragique cutanée sous AVK (J3/J6, déficit PC voir PS)
- Syndrome de Nicolau: ischémie et nécrose tissulaire post injection IM/SC/Intra articulaire

6. Cause génétique:

Déficit en adénosine déaminase2 - DADA2

- Clinique: Homme 39 ans avec ulcère de jambe depuis 7ans d'évolution défavorable malgré compression veineuse. Antécédent de chirurgie de varice et tabagisme. Chez le frère, antécédent de péri artérite noueuse avec AVC ischémique
- Histologie: nécrose du derme superficiel sur occlusion de vaisseaux et **infiltrats à polynucléaire neutrophile** autours des vaisseaux

Hélène Martin. Le déficit en adénosine déaminase 2, une cause rare d'ulcère de jambe et livedo du sujet jeune : difficulté de la démarche diagnostique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. ([hal-01932109](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01932109))



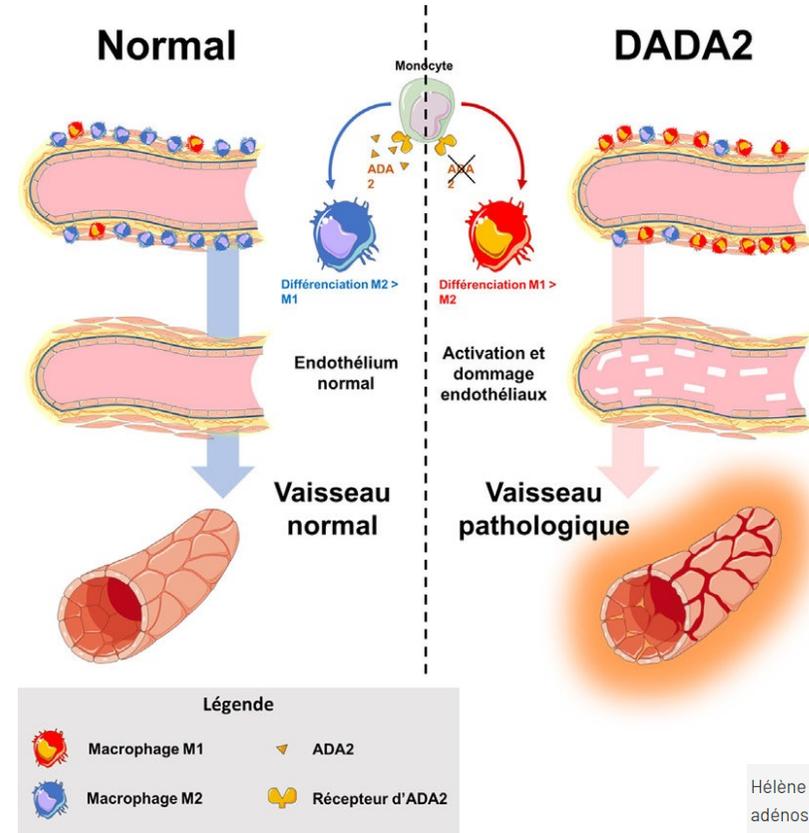
Figure 2 Livedo reticularis of the trunk



Figure 1 fibrinous and necrotic ulcer over the right ankle, surrounded by inflammatory

Déficit en adénosine déaminase 2/ DADA2,

Caractéristiques	PANs	DADA2
Antécédents familiaux	Non	Oui
Physiopathologiques	Mal connu Complexes immuns circulants	Mal connu Déficit en adénosine déaminase 2
Âge de début	Entre 50-60ans Peut concerner tous les âges	Avant 10ans Rare à l'âge adulte
Cliniques ^(25,35) (fréquence %)	Fièvre (31-69) Atteintes cutanées : Purpura (22) Livedo (17) Nodules (17) Atteintes neurologiques : Neuropathies périphériques (74) Atteinte système nerveux central (4,6) Autres : Arthralgies (44-58) Myalgies (30-59) Douleurs abdominales (36-97) Hypertension artérielle (10-63) Orchite (22)	Fièvre (56,3) Atteinte cutanée : Livedo (55,6) Atteintes neurologiques : AVC (41,5) Neuropathies périphériques (9,6) Autres : Splénomégalie (32,6) Douleurs abdominales (19,3) Arthralgies (23,7) Hypertension artérielle (24,4)
Biologiques	Perturbations de la NFS : Anémie Hyperleucocytose CRP élevée en poussée ANCA négatif	Perturbations de la NFS : Anémie Lymphopénie Thrombopénie Neutropénie CRP élevée en poussée ANCA négatif Hypogammaglobulinémie
Histologiques	Vasculite nécrosante et segmentaire des vaisseaux de moyen calibre Vasculite leucocytoclasique	Vasculite nécrosante et segmentaire des vaisseaux de moyen calibre Vasculite leucocytoclasique
Thérapeutiques	Corticothérapie Cyclophosphamide Autres : rituximab, méthotrexate	Corticothérapie Anti-TNF alpha Autres : rituximab, méthotrexate, plasma frais congelé, allogreffe



Hélène Martin. Le déficit en adénosine déaminase 2, une cause rare d'ulcère de jambe et livedo du sujet jeune : difficulté de la démarche diagnostique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. ([hal-01932109](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01932109)).

6. Cause génétique

- **Drépanocytose** (cf physio: rhéologie altérée. ! Hydroxycarbamide !)
- **syndrome de Klippel-Trenaunay** hypertrophie des tissus osseux et mous, d'angiomes cutanés et de veines variqueuses.
- **Déficit en prolidase** (ulcère dans l'enfance avec dysmorphie faciale, anomalie cardiaque, retard mental, hepatosplénomégalie)



	« Drapeaux »	Résultats histologiques	Impact diagnostique de la biopsie	Utilité de l'immunohistochimie
Cancer	Induration/ bourgeonnement/ extension/mauvaise évolution	Selon type de cancer	déterminant	Parfois (lymphome)
Dermatologique PYODERMA GANGRENOSUM	Terrain: MICI/PR/MGUS	Infiltrats à PN N au niveau cutanée	déterminant	non
Infectieux	Pus/ écoulement Point d'inoculation Terrain: voyage/ immunodépression	Variable Infiltrats possible	utile	non
Microvasculaire /métabolique Angiodermite nécrotique Calciphylaxie	Nécrose/douleur Terrain: métabolique	Calcification des vaisseaux et hypertrophie de la média	possible	non
Microvasculaire/ inflammatoire Vasculite cutanée	Nécrose cutané/Purpura vasculaire/Livedo Anomalie du tronc et des membres supérieurs Signe extra dermatologique: fièvre/myalgies/douleurs articulaires ... Terrain: connectivite/vascularite	Vascularite leucocytoclasique (infiltrat à PN N/Lymphocytes) au niveau vasculaire + ou – nécrose firinoïde, + ou - granulome	possible (diagnostic étiologique dépendant plus du contexte et analyse extra cutanée)	possible

Conclusion: les indications à biopsie

Biopsie à discuter d'emblée:

En cas de **caractéristique clinique** évocatrice de cause extra-vasculaire:

Tumorale: Berges surélevées ou hyper bourgeonnant

Microvasculaire: Livedo ou nécrose (sans cause macrovasculaire)

En **contexte clinique** évocateur d'une cause extra-vasculaire:

Infectieuse: voyage à l'étranger (cf cause infectieuse),

Inflammatoire: maladie connue (vascularite, MICI et pyoderma gangrenosum)

Biopsie à discuter à distance: Absence de cicatrisation à 6-12 mois malgré les soins

Ne pas hésiter à renouveler la biopsie

Les analyses à discuter devant un ulcère de jambe

Anatomopathologie / Biopsie

Formol: toujours

Immunohistochimie: *si suspicion de vascularite/maladie bulleuse*

Congélation: *si suspicion de lymphome*

Microbiologie

si suspicion d'infection: culture et PCR 16s ou PCR spécifique

Biologie sanguine

si suspicion d'origine microvasculaire inflammatoire/vasculite cutanée

NFS VS CRP Fibrinogène EDP creat BH TP TCA

ANA-ENA/ANCA/cryoglobuline/FR/ CH50 C3 C4/ Antiphospholipides

Sérologies hépatite B/C/VIH (syphilis)

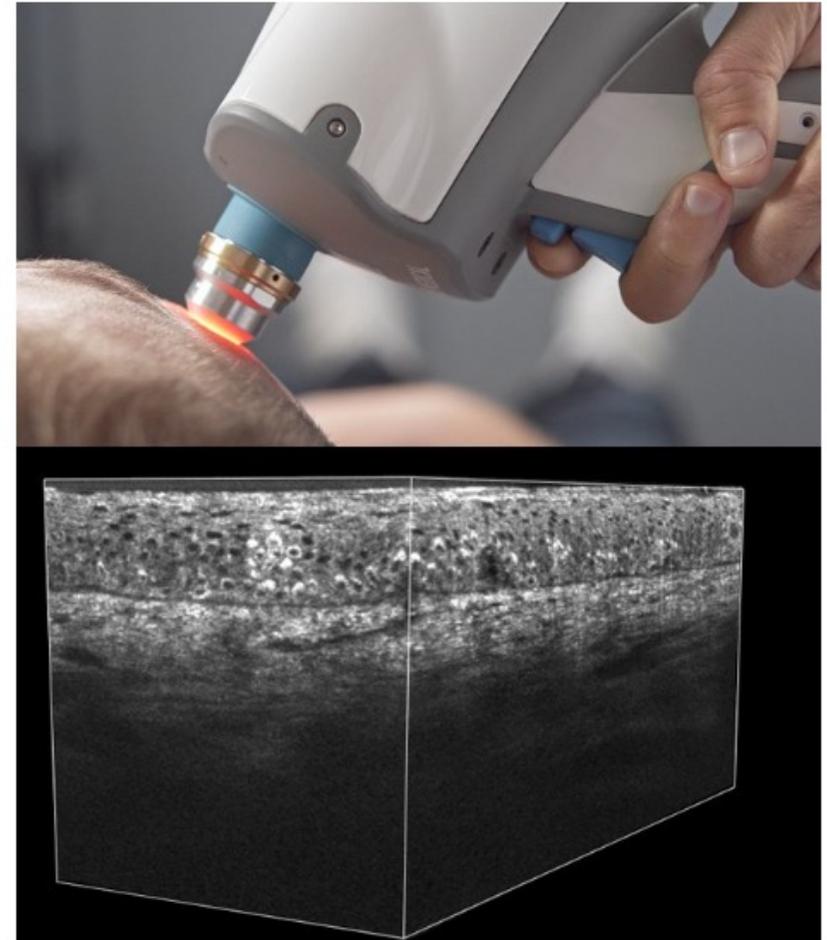
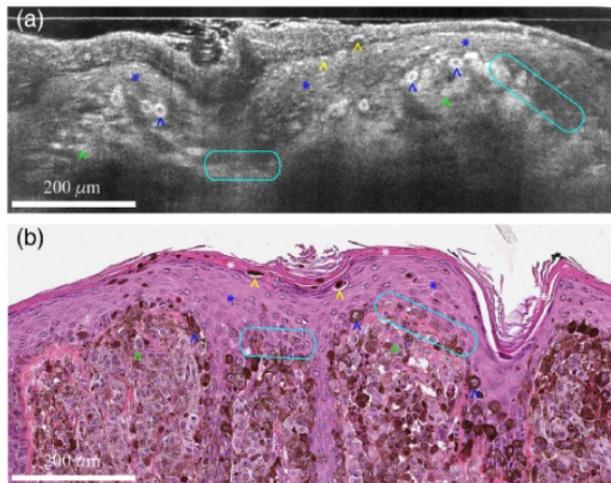
Protéinurie/recherche hématurie

Si suspicion syndrome myéloproliférative

Jak2

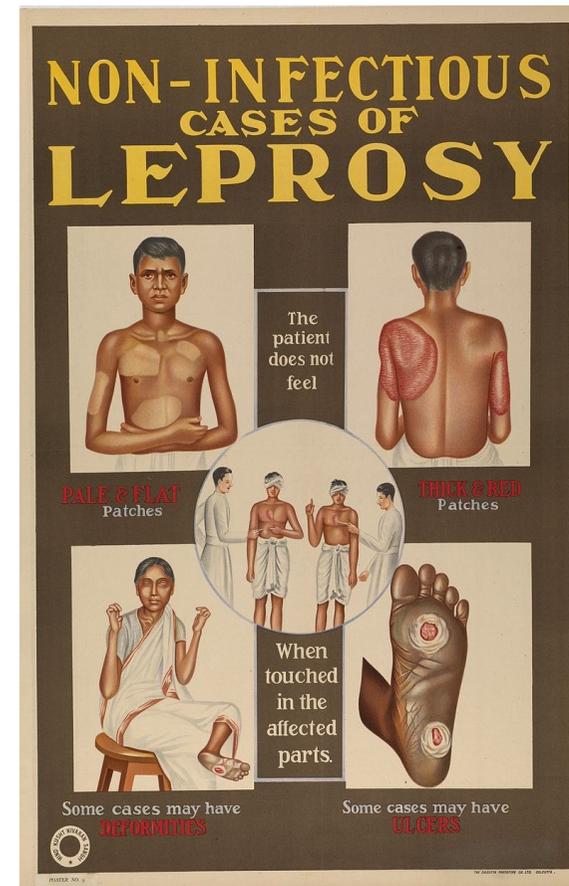
Line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT), nouvelle technique d'imagerie cutanée diagnostique non-invasive

(a) LC-OCT image of human skin melanoma and (b) corresponding H&E histopathology image. White star: SC; blue star: epidermis; blue arrowhead: pagetoid spread (epidermal invasion) of epithelial tumor cells; yellow arrowhead: intracorneal tumor cells in the process of being eliminated; green arrowhead: dermal clusters of melanocytic tumor cells; turquoise circles: partial disruption of the dermal-epidermal junction.



Quelle cause aux écoulements de pus de Sainte Alpais?

- veineux ou artériel? Non car déficit neurologique associé
- Maladie neurologique responsable d'escarre surinfectée? SEP?
- Lèpre? Pas d'écoulement



Annexe

Inhibiteur F XI

Attente étude phase III

Phase 2 clinical trials in patients undergoing major orthopaedic surgery, end-stage renal disease, atrial fibrillation (AF), and acute coronary syndrome have shown promising results, allowing clinical research to advance into Phase 3 clinical trials.

Factor XI inhibitors: what should clinicians know

Arjun Pandey ¹, Raj Verma ², John Eikelboom ¹, Subodh Verma ³

Affiliations + expand

PMID: 36718618 DOI: [10.1097/HCO.0000000000001015](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001015)

Abstract

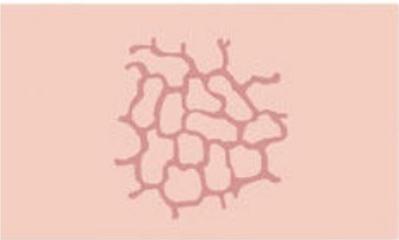
Purpose of review: Factor XI (FXI) inhibitors were developed to address unmet needs and limitations of current anticoagulants and are currently being studied in several indications. In this paper, we review the rationale for the development of these agents and summarize what clinicians should know about drugs that target FXI.

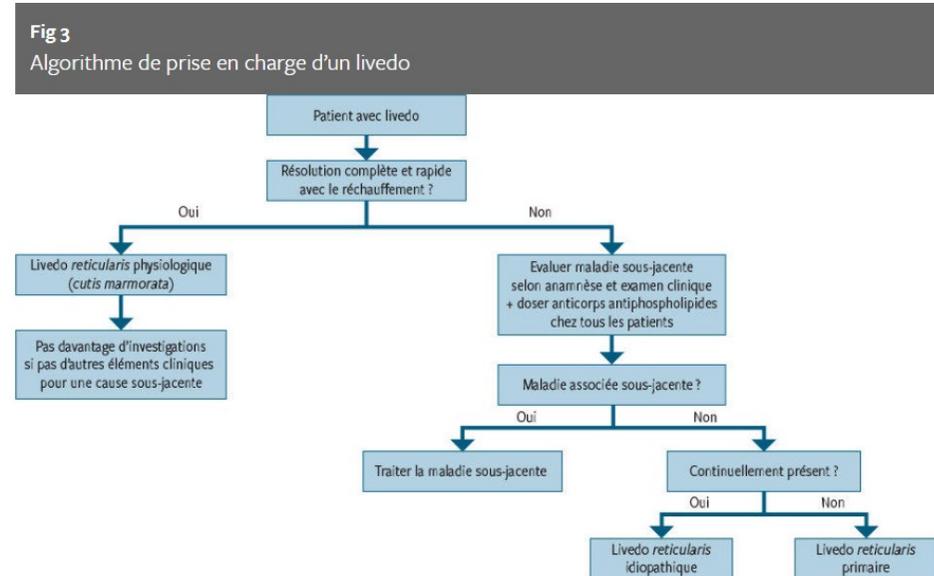
Recent findings: Patients with FXI deficiency may have a lower risk of venous thromboembolism and cardiovascular events and have a variable but generally mild bleeding diathesis. FXI has been proposed as a target for anticoagulants due to the potential for reduction in thrombosis with a lower risk of bleeding than current anticoagulant agents. Several classes of drugs that target FXI are under development, of which three classes (small molecule inhibitors, antisense oligonucleotides and monoclonal antibodies) have been studied in Phase II trials. At least three large Phase III trial programs are planned or are underway, and will study the efficacy and safety of FXI inhibitors in tens of thousands of patients across a variety of indications including atrial fibrillation, stroke and cancer-associated venous thromboembolism.

Summary: FXI inhibitors were developed with the hope of attenuating thrombosis with reduced bleeding/impairment of haemostasis. These agents have shown promise in preliminary trials with a low rate of bleeding. Ongoing Phase III investigations will inform the utility of these agents in clinical practice.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa

The presence of livedoid aspects (tree like = livedo racemosa) is the expression of a severe damage of the cutaneous microvascular-tissue functional unit responsible for thrombotic and/or fibrotic vessel occlusion.

Tableau 1 Différences entre livedo <i>reticularis</i> et <i>racemosa</i>	
Livedo réticulaire <i>Livedo reticularis</i>	Livedo ramifié <i>Livedo racemosa</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Livedo «physiologique» • Mailles fines fermées • Secondaire à un trouble vasomoteur • Prédominant aux membres • Disparaît au réchauffement • Jamais infiltré ou nécrotique • Exemples: livedo <i>reticularis</i> physiologique, primaire, idiopathique 	<ul style="list-style-type: none"> • Livedo «pathologique» • Mailles épaisses incomplètes • Rarement secondaire à un trouble vasomoteur • Peut atteindre le tronc ou l'abdomen • Permanent • Parfois infiltré ou nécrotique • Exemples: livedo associé au syndrome de Sneddon, syndrome des anticorps antiphospholipides, lupus érythémateux systémique
	



Maladie de Werner

- La maladie de Werner doit être évoquée quand l'ulcère (fig 10a) est associé à une cataracte postérieure bilatérale, à des callosités plantaires (fig10b), à un faciès d'oiseau (fig10c), et à des membres d'aspect scléreux.
- Le **syndrome de Werner** est une maladie rare, héréditaire et génétique qui se traduit par une petite taille et un vieillissement prématuré de l'organisme de l'adulte jeune, associé à une prédisposition aux cancers.
- Le développement est normal jusqu'à l'âge de la dentition. Vers 20 ans, les cheveux perdent de leur force et la peau change. Un patient peut être associé avec diabète, ostéoporose, des ulcères vasculaires et un hypogonadisme.
- L'infarctus du myocarde est le plus souvent associé.
- Le syndrome de Werner est causé par une mutation.
- Historique



Psychiatrique Pathomimie



Annexe 2 - Principales différences entre les types de cryoglobulinémie

	Cryoglobulinémie Type I	Cryoglobulinémie Type II	Cryoglobulinémie Type III
Taux sérique, g/L	Elevé : 1 – 30	Modéré : 0,5 – 2	Faible : 0,05 – 0,5
Composition de la cryoglobuline	Ig monoclonale unique	Ig monoclonale principalement IgM avec activité facteur rhumatoïde et Ig polyclonales (principalement IgG)	IgM avec activité facteur rhumatoïde et IgG polyclonales
Immunofixation	IgM > IgG > IgA	IgM k	négative
Facteur rhumatoïde	absent	présent	absent
Taux de C4	Souvent normal	bas/très bas	variable
Etiologies	IgM : lymphome non hodgkinien B (Waldenström, zone marginale...), GMSC IgG > IgA : myélome, lymphome non hodgkinien B, leucémie lymphoïde chronique, GMSC	Infection chronique (VHC +++) Hémopathie lymphoproliférative B Maladie auto-immune (lupus, Sjögren) « Essentielle »	

TRAITEMENTS DES CRYOGLOBULINÉMIES SYMPTOMATIQUES

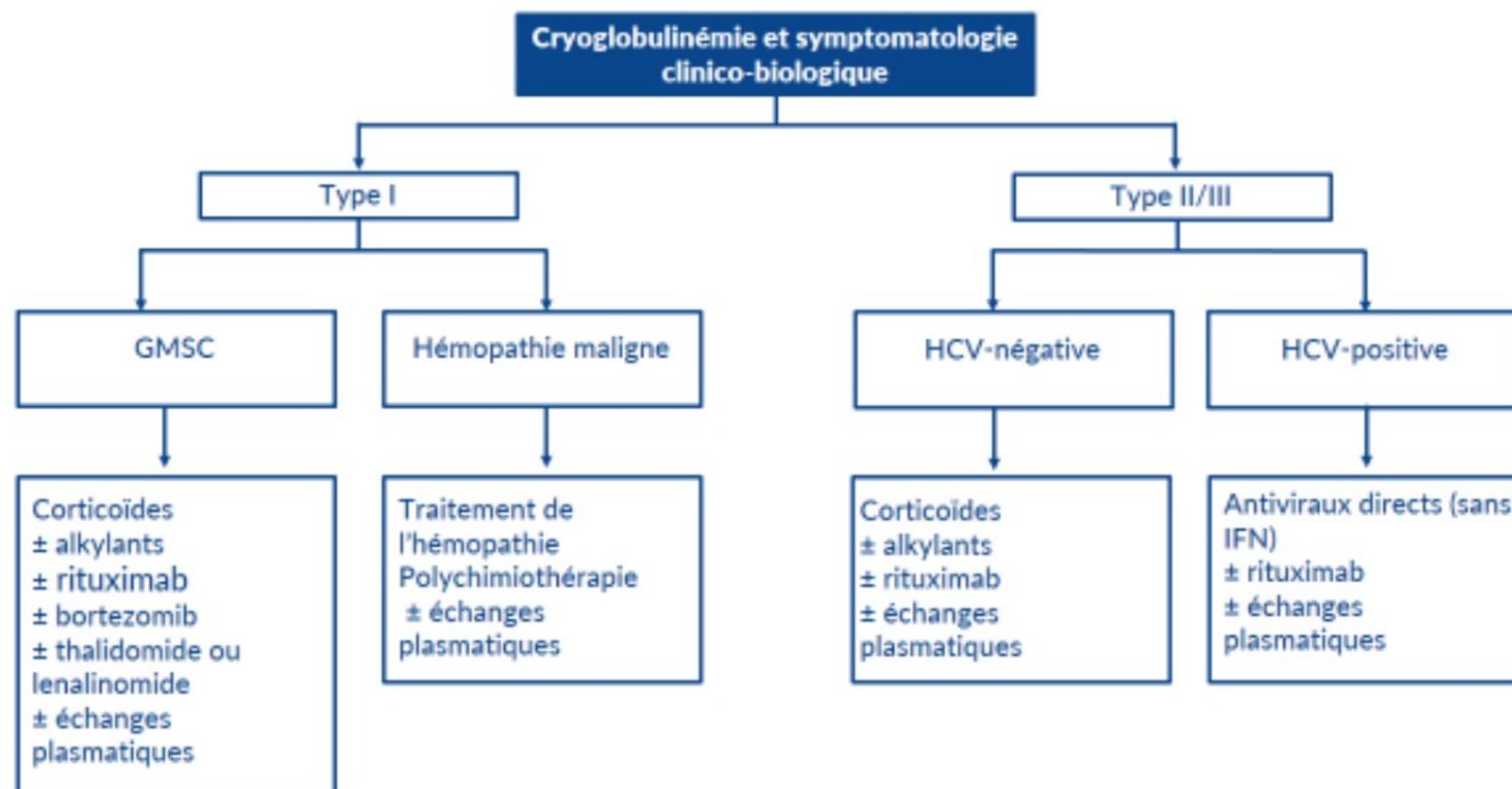


Tableau 1. Causes d'ulcère de jambe

Origine	Causes
Veineuse	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance veineuse - Hypoplasie congénitale de veine, angiodysplasie
Artérielle	<ul style="list-style-type: none"> - Athérosclérose - Thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger) - Angiodermite nécrotique - Thrombose vasculaire et embolie vasculaire - Vascularite
Infectieuse	- Bactérienne : érysipèle, ecthyma, ecthyma gangrenosum, fasciite nécrosante, anthrax, tularémie, embolie septique
	- Virale : herpès simplex, cytomégalovirus
	- Mycobactérienne : lèpre, tuberculose cutanée, mycobactérie atypique
	- Fongique : mucormycose
Néoplasique	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome épidermoïde, basocellulaire - Mélanome - Métastase - Lymphome et leucémie - Myélome multiple - Sarcome, rhabdomyosarcome, hémangiomesarcome, sarcome de Kaposi
Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> - Drépanocytose - Thalassémie - Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase - Thrombocytémie essentielle
Métabolique	<ul style="list-style-type: none"> - Pied diabétique, nécrobiose lipoïdique - Porphyrie cutanée tardive - Calciphylaxie
Dysimmunitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Pyoderma gangrenosum - Maladies bulleuses - Panniculite - Vascularite - Sarcoidose - Lupus érythémateux systémique - Maladie de Behçet - Sclérodermie - Polyarthrite rhumatoïde
Toxique	<ul style="list-style-type: none"> - Iatrogène : méthotrexate, hydroxycarbamide, fluindione, nicorandil, inhibiteur multi-kinase, dermite livedoïde de Nicolau - Toxicomanie
Psychiatrique	<ul style="list-style-type: none"> - Pathomimie
Externe	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatisme - Morsure et piqûre - Brûlure thermique, chimique ou électrique
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Klinefelter - Oxalose primitive - Déficit en prolidase

Technique *Liquide de Bouin (aqueux)*

- Indications

- Étude histologique standard.
- Fragment biopsique de moins de 1 cm d'épaisseur.

- Avantages

- Action rapide : une fixation de quelques heures est suffisante.
- Permet de techniquer rapidement la biopsie : à utiliser en cas de résultat urgent.
- Identification aisée du liquide de couleur jaune.
- Permet les techniques complémentaires usuelles : histochimie et la plupart des marqueurs immunohistochimiques.

- Inconvénients

- Durcissement des tissus : ne pas dépasser 24 heures de fixation.
- Empêche quelques techniques particulières : certains marqueurs immuno-histochimiques (collagène IV, CD34) et toutes les techniques d'hybridation *in situ* et de PCR *in situ*.

Technique Formol (tamponné à 10 p. 100)

- Indications

- Étude histologique standard.

- Avantages

- À utiliser quand les délais d'acheminement dépassent 24 heures ou lorsque la biopsie est susceptible de nécessiter des études complémentaires ultérieures non déterminées au moment du prélèvement.

- Permet de nombreuses techniques complémentaires : histochimie, immunohistochimie (marqueurs tumoraux, sauf les sous-populations lymphocytaires), hybridation *in situ* et PCR *in situ*.

Utilisation du liquide de transport ou liquide de Michel

- Cas particuliers

Indications : **Uniquement** pour l'étude en **immunofluorescence directe à la recherche de dépôts d'immunoglobulines et de complément.**

- Procédure : se procurer les flacons auprès du service d'anatomie pathologique et les conserver au **réfrigérateur à + 4° C** s'ils ne sont pas utilisés immédiatement (délai de conservation : 6 mois minimum).
- L'acheminement peut être différé et fait à température ambiante dans un délai maximal de 24 à 48 heures.
- Intérêt : permet de conserver dans de bonnes conditions une biopsie cutanée quand on ne dispose pas d'azote liquide, et permet l'envoi du prélèvement comme un courrier ordinaire.

Technique Congélation

- Indications

- **Recherche de dépôts d'immunoglobulines et/ou de compléments extracellulaires** (sur les membranes basales) par une technique d'immunofluorescence utilisant des anticorps anti-IgG, IgG et anti-C3.

- **Étude des sous-populations lymphocytaires** (phénotypes) par une technique d'immunoperoxydase utilisant des anticorps anti-pan B (CD20) et anti-pan T (CD3), anti-CD30.

- Procédure

- Étude en immunofluorescence directe : le fragment biopsique est mis dans un petit tube sec en plastique dur pourvu d'un bouchon vissé résistant à la congélation.

- **Étude des sous-populations lymphocytaires** : le fragment biopsique est directement placé dans le tube à congélation selon la même technique.

- Le tube est ensuite immergé dans de l'azote liquide contenu soit dans un conteneur soit dans une bouteille thermos et dans ce cas le couvercle ne doit surtout pas être vissé (pour éviter tout risque d'explosion).

- Le conteneur d'azote ou la bouteille thermos contenant le ou les tubes de prélèvement doit être acheminé dans le service d'anatomie pathologique avant que l'azote liquide ne soit totalement évaporé (lorsque l'on dispose d'une bouteille thermos, un délai d'une nuit entraîne l'évaporation de l'azote et aboutit à la perte du prélèvement par réchauffement).

Etude histologique standard (formol)

Étude histologique standard

• Colorations

- Hématéine-éosine.
- Hématéine-phloxine-safran.
- Applications: Diagnostic morphologique

Études histochimiques

- permettent de mettre en évidence des structures non ou mal visualisées par la coloration standard
- Elles ne sont jamais effectuées systématiquement et sont décidées par l'anatomopathologiste selon le diagnostic recherché et en fonction des renseignements cliniques communiqués

• Applications

– Recherche de germes

PAS : micro-organismes, champignons, bactéries.

Ziehl : mycobactéries.

Gram : caractérisation des bactéries.

Whartin-Starry : mise en évidence de spirochètes et diverses bactéries.

Giemsa : bactéries, corps de Leishman (leishmanioses cutanées), champignons.

Grocott : champignons (et pneumocystis carinii : exceptionnel dans les téguments).

– Recherche de dépôts

Amylose : rouge Congo, violet de Paris, thioflavine.

Fer : Perls.

Calcifications : Von Kossa (fixation dans le formol).

Mucines : bleu alcian, bleu de toluéidine.

– Visualisation de structures particulières

Membranes basales : PAS, Gordon.

Fibres élastiques : orcéine.

Fibrose : trichrome de Masson.

- **Études immunohistochimiques (liquide de Michel ou congélation)**
- **Immunofluorescence directe (IFD)**
 - *Procédure* : congélation ou liquide de Michel.
 - *Applications*: dermatoses bulleuses : groupe des pemphigoïdes, groupe des pemphigus, dermatite herpétiforme, épidermolyse bulleuse acquise, porphyrie cutanée tardive, lupus.
- **Immunoperoxydase**
 - *Indications*
 - Fixateur classique (formol) : permet l'étude de différents marqueurs choisis par l'anatomopathologiste en fonction du problème diagnostique (identification d'une tumeur indifférenciée, d'un mélanome, d'une histiocytose langerhansienne, etc).
 - **Congélation** : permet l'étude des sous-populations lymphocytaires aidant à caractériser un lymphome.
- **Autres techniques**
- **Étude par hybridation *in situ***
 - *Indication*: Technique peu courante qui permet de rechercher certains types de virus (HPV, EBV, etc.) ou des acide
- **Techniques de biologie moléculaire**
 - *Indications*: Recherche d'un réarrangement génique montrant le caractère monoclonal de cellules lymphoïdes.
 - *Procédure*: Congélation du fragment biopsiques nucléiques selon les sondes disponibles dans les laboratoires.

A RAJOUTER: PROTEOMIQUE (pas vu dans revue de 2005)

TABLEAU 1**Diagnostics différentiels de l'AN**

IRC: insuffisance rénale chronique; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; IVIG: immunoglobulines IV; AAP: antiagrégant plaquettaire.

	Angiodermite nécrotique	Calciphylaxie	Vasculopathie livédoïde	Pyoderma gangrenosum
				
Terrain	HTA (100 %), Diabète 2 (50 %)	HTA (100 %), Diabète 2 IRC sévère et/ou dialysé, transplante rénal Hyperparathyroïdie	Troubles hémostasie et rhéologiques	MICI, Hémopathie (50 % des cas)
Localisation	Partie latéro-dorsale des MI et tendon d'Achille	Acral, distal et proximal	Membres inférieurs	Partout
Histologie	Artériosclérose sous-cutanée: • paroi artériolaire épaissie • lumière artériolaire diminuée • ± médiacalcosé • ± artérioles thrombosées	Artériosclérose sous-cutanée: • paroi artériolaire épaissie • lumière artériolaire diminuée • ± médiacalcosé • ± artérioles thrombosées Dépôts calciques (hypoderme)	Thrombose segmentaire hyalinisante des vaisseaux dermiques ± vasculite	Infiltrat neutrophilique important
Traitement systématique	Contrôle des FRCV, diabète	Amélioration fonction rénale ± Sodium thiosulfate (iv durant dialyse ou intralésionnel)	AAP/Anticoagulant, caisson hyperbare, IVIG	Immunosuppression
Traitement local	Greffe cutanée précoce	Greffe cutanée précoce	Soins locaux	Chirurgie contre-indiquée

(Adapté de Hafner et coll.)²

Table 1. Revised Nomenclature of Vasculitis: Chapel Hill Consensus Conference 2012.

Large vessel vasculitis

Temporal arteritis

Takayasu arteritis

Medium vessel vasculitis

Panarteritis nodosa

Kawasaki disease

Small vessel vasculitis

Immune-complex-mediated

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis

Cryoglobulinemic vasculitis

IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)

Urticarial vasculitis

ANCA-associated

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)

Microscopic polyangiitis

Ecthyma

- Définition: impétigo creusant localisé aux membres inférieurs avec ulcérations chroniques de jambe à bords calleux. Evolution sur des anénes.
- Terrain: sujets défavorisés, dénutrition

