

Mémoire de Maîtrise en médecine No 925

**« Etude rétrospective des cas de vasculite  
cutanée identifiés au laboratoire de  
dermatopathologie du CHUV de 2006 à 2010 »**

**Etudiante**

France Joris

**Tuteur**

Prof. associé Pierre-Alexandre Bart

Service de médecine interne & Service d'immunologie et allergie, CHUV

**Co-tuteurs**

Dr Maxime Vernez

Dresse Anne-Karine Lapointe

Service de dermatologie et vénérologie, CHUV

**Experts**

Prof Michel Gilliet

Dr Maxime Vernez

Dresse Anne-Karine Lapointe

Service de dermatologie et vénérologie, CHUV

Lausanne, décembre 2012

## **TABLE DES MATIERES**

<b>Abstract</b>	3
<b>Rationnel</b>	4
<b>Introduction</b>	5
<b>Vasculites cutanées</b>	6
<b>Evaluation des vasculites</b>	7
<b>Les vasculites des gros vaisseaux</b>	10
- Artérite temporal ou giganto-cellulaire (ACG)	10
- Artérite de Takayasu	11
<b>Les vasculites de vaisseaux de taille moyenne</b>	11
- Maladie de Kawasaki	11
- Polyartérite (ou périartérite) noueuse	12
- Polyangéite microscopique (MPA)	13
<b>Les vasculites des petits vaisseaux : vasculites granulomateuses</b>	14
- Syndrome de Churg et Strauss	15
- Granulomatose de Wegener (ou granulomatose avec polyangéite)	16
<b>Les vasculites des petits vaisseaux : vasculites neutrophiliques/leucocytoclasiques</b>	18
- Les vasculites infectieuses	20
- Purpura de Henoch-Schönlein	21
- Les vasculites urticariennes	21
- Cryoglobulinémies	22
- Maladie sérique	23
- Connectivites et maladies auto-immunes	23
- Vasculites médicamenteuses	23
<b>Matériel et méthode</b>	24
<b>Résultats</b>	26
<b>Discussion</b>	31
<b>Conclusions</b>	36
<b>Bibliographie</b>	38
<b>Illustrations</b>	39

## **ABSTRACT**

### CONTEXTE

Les vasculites représentent un groupe de maladies inflammatoires touchant tous les vaisseaux, des grosses artères aux artères de plus petit calibre, en passant par les capillaires et les veines, de toutes tailles également. La taille des vaisseaux atteints est d'une importance cruciale pour le diagnostic puisque la classification actuelle en dépend. Sur le plan histopathologique, la vasculite est une réaction inflammatoire qui atteint la paroi de vaisseaux, et qui va entraîner alors une ischémie, puis une nécrose du vaisseau lui-même voire des structures environnantes ; les caractéristiques microscopiques de ces lésions permettent souvent d'aider à préciser le groupe auquel appartient la vasculite. Cependant, il n'est pas toujours facile ni possible d'obtenir un échantillon de tissu, une biopsie, selon l'endroit concerné (cerveau, régions profondes et difficilement accessibles...).

### OBJECTIFS

Dans les atteintes de type « vasculite », la peau est fréquemment un organe cible. Le grand avantage est son accès direct et aisé, notamment dans le but de pratiquer un examen histopathologique par le biais d'une biopsie, qui peut se pratiquer de manière superficielle ou profonde, révélant alors des vaisseaux de différents calibres. Face à un tableau clinique parfois complexe et menaçant, il est important de pouvoir orienter le diagnostic rapidement. L'objectif de ce travail est donc de déterminer quelles sont l'utilité et l'apport de la biopsie cutanée dans le diagnostic des vasculites, et autrement dit de déterminer s'il vaut la peine de pratiquer ce genre d'examen, ou s'il vaut mieux privilégier d'autres approches plus rentables sur ce plan-là.

### METHODES

Grâce à l'aide des dermatologues et à la base de données du Service de dermatopathologie du CHUV, nous nous proposons de faire une étude rétrospective et systématique, sur les 5 années passées, de toutes les biopsies cutanées compatibles avec le diagnostic de vasculite.

### RESULTATS ESCOMPTES

Ils sont de deux ordres : déterminer d'une part si le résultat de la biopsie était compatible avec le diagnostic clinique retenu chez les patients ayant subi ce type d'examen. Cela nous permettra alors d'établir des recommandations pour la réalisation éventuelle d'une biopsie cutanée dans ce type de situation. Il sera en effet capital de savoir si ce geste est utile et, le cas échéant, s'il faut demander une biopsie profonde ou si une biopsie superficielle est suffisante. Ce travail nous permettra d'autre part de revoir les caractéristiques cutanées - sur le plan histopathologique - des vasculites, et de déterminer aussi leur fréquence. Dans l'idéal, ce travail devrait permettre de faire la revue et la mise à jour des connaissances dans le domaine des vasculites cutanées, utiles aux praticiens notamment.

**Mots clés**: vasculitis – cutaneous biopsy – dermatopathology – histopathology – leucocytoclasia

## **RATIONNEL**

Les maladies inflammatoires représentent un très large panel de pathologies, dont le diagnostic est souvent difficile, et peut donc être parfois différé longuement. Parmi elles, les **vasculites** ont une importance particulière en raison de leur grande morbidité et de leur évolution potentiellement torpide et sévère !

Il est donc essentiel de pouvoir disposer – en plus des éléments cliniques – de marqueurs biologiques relativement spécifiques pouvant aider au diagnostic, et donc à la prise en charge rapide et idoine de ces pathologies. Ainsi, la question principale que je me suis posée dans le choix de mon travail de maîtrise a été la suivante : « **L’histopathologie cutanée apporte-t-elle une aide dans l’évaluation de la cause des vasculites systémiques ?** ». En effet, en utilisant le diagnostic histopathologique de « vasculite » parmi toutes les biopsies cutanées pratiquées entre 2006 et 2012, je me suis appliquée à retracer les histoires cliniques se rapportant à ces biopsies.

Les **questions plus spécifiques** sous-jacentes à mon travail étaient les suivantes :

- Y a-t-il une corrélation entre l’aspect histopathologique et le diagnostic clinique ?
- Un diagnostic histopathologique de vasculite représente-t-il une aide pour la prise en charge clinique ?
- Existe-t-il une corrélation entre des marqueurs biologiques et des caractéristiques histopathologiques ?
- Le type de biopsie (*shave biopsy*, *punch biopsy*, biopsie incisionnelle, etc.) influence-t-il la qualité du diagnostic histopathologique ?

Autant de questions auxquelles je vais tenter de répondre par cette analyse rétrospective effectuée à partir de la base de données dédiée aux examens histopathologiques cutanés.

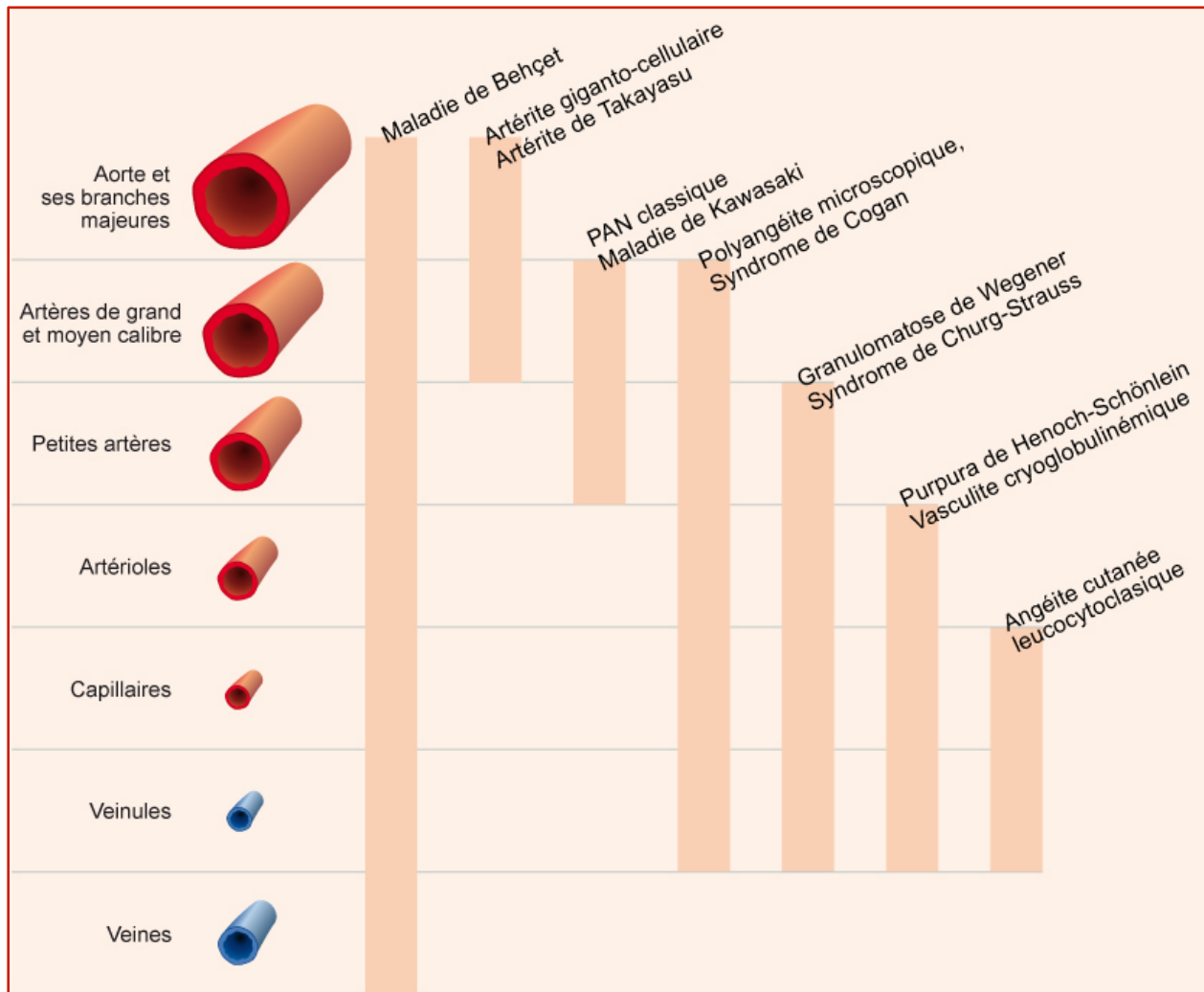


## INTRODUCTION

L'assertion « vasculite » a un sens très large, et regroupe de très nombreuses entités. Très tôt déjà, on a tenté de regrouper les vasculites systémiques selon différents critères comme la taille des vaisseaux impliqués (classification de **Chapel Hill**, cf. figure 1) ou selon des critères cliniques comme ceux édictés par exemple par l'**ACR** – *American College of Rheumatology*.

Cette dernière classification est complémentaire de la première, et permet un usage plus clinique et pratique, puisqu'elle fournit un certain nombre de critères propres à retenir l'une ou l'autre des vasculites systémiques devant un tableau clinique particulier, avec une **sensibilité** et une **spécificité** en général bien établies en fonction du nombre de critères présents. Nous verrons plus loin ces critères dans la définition de certaines vasculites systémiques.

**Figure 1 : classification des vasculites systémiques en fonction de la taille** (figure adaptée de la littérature et de [1] par le Service d'immunologie et allergie du CHUV).



## **VASCULITES CUTANÉES**

Lorsque l'on évoque les vasculites cutanées, il faut d'emblée faire la distinction entre **les atteintes cutanées isolées**, et les vasculites cutanées s'inscrivant comme **manifestation au niveau des téguments de vasculites systémiques**. Dans le cadre de ce travail, c'est vers cette seconde forme que va se porter mon intérêt. On peut résumer cela en les lésions vasculaires **primaires** et **secondaires**. La lésion primaire implique que le processus pathologique débute et prédomine au sein même du vaisseau, tandis que la lésion secondaire est une co-morbidité d'un processus pathologique concomitant, à l'origine de la lésion vasculaire.

Sur le plan **cutané**, on peut également **classer les vasculites selon certains facteurs** tels que 1) le nombre, la taille, et le type de vaisseaux impliqués (artériel ou veineux) ; 2) la localisation et la distribution de l'infiltrat (épiderme versus hypoderme) ; 3) la présence ou l'absence d'inflammation, et le type d'infiltrat inflammatoire (neutrophilique versus lymphocytaire) ; 4) l'extension des dommages vasculaires, entre autres.

La vasculite est définie par **2 critères diagnostiques obligatoires** : a) Un **infiltrat inflammatoire périvasculaire** de type neutrophilique, éosinophile, lymphocytaire, histiocytaire, ou mixte ; b) une **nécrose fibrinoïde du vaisseau** : une nécrose de la paroi vasculaire avec dépôts de matériel fibrinoïde.

La vasculite est un **processus inflammatoire**, et bien que l'absence d'inflammation soit un critère d'exclusion au diagnostique, l'altération vasculaire peut être présente. De plus, on ne peut avancer non plus une absence totale d'inflammation : en phase de guérison on n'observe plus qu'un minimum de cellules inflammatoires. Le type d'infiltrat cellulaire peut correspondre au stade de la lésion, mais ce n'est pas toujours le cas, la corrélation à la chronologie n'est pas la règle.

La **lésion vasculaire** est la seconde composante primordiale. Les critères pour définir une lésion vasculaire incluent : a) une preuve de la faiblesse de la paroi vasculaire, comme un œdème ou une extravasation érythrocytaire, b) une preuve de la destruction du vaisseau comme une nécrose de l'endothélium et un dépôt de matériel fibrinoïde, amorphe et granuleux, dans la lumière vasculaire, et c) une inflammation de la paroi vasculaire, incluant un infiltrat par des cellules inflammatoires ainsi qu'une **leucocytoclasie** entourant cet infiltrat. La leucocytoclasie est définie comme un infiltrat de la paroi vasculaire par des leucocytes neutrophiles dont la destruction résulte en la présence de débris (poussières) nucléaires (cf. Illustration 1, page 38).

Cliniquement, les dommages vasculaires occlusifs mènent à des dommages ischémiques qui peuvent résulter en la formation d'une nécrose, d'une bulle, d'une ulcération. Une atteinte vasculaire non occlusive peut tout de même être associée avec un dommage structurel de la paroi du vaisseau, qui peut mener à des fuites et donc à des hémorragies et des œdèmes. L'hémorragie intradermique sera vue cliniquement comme un purpura. Si un infiltrat inflammatoire est présent, le purpura peut devenir palpable. Pour rappel le purpura, tache cutanée supérieure à 3 mm, désigne l'extravasation d'hématies dans le derme, ne disparaissant pas à la vitropression.

## **EVALUATION DES VASCULITES**

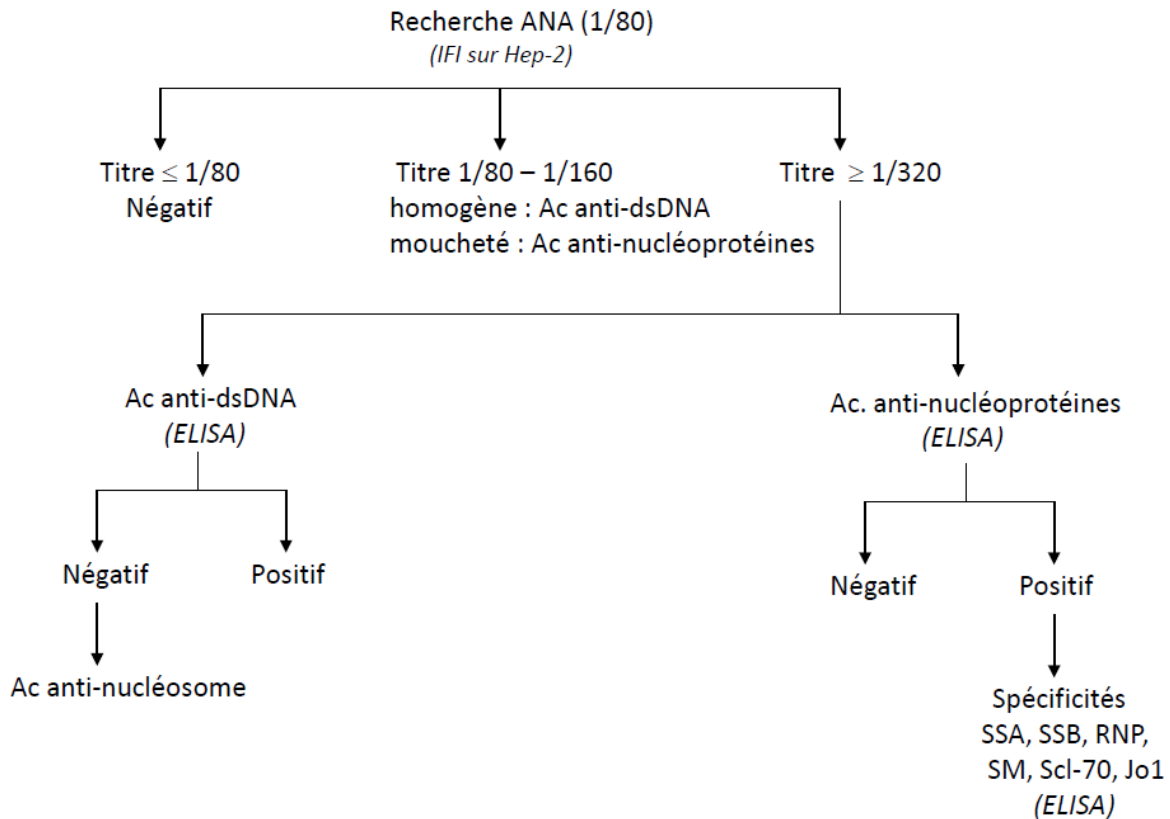
**L'étiologie** et la **pathogénèse** des vasculites étant rarement connues, la classification des réactions vasculaires inflammatoires, et spécialement des vasculites, est difficile, aussi en raison des nombreuses présentations cliniques différentes, d'un manque de spécificité histologique, d'un spectre histologique changeant de plus selon le stade de la maladie et selon les différents types de traitements administrés pouvant avoir modifié son cours. C'est pourquoi cette classification est toujours en évolution. Afin de standardiser les nomenclatures, la conférence de consensus de Chapel Hill se base sur la taille des vaisseaux (cf. Figure 1).

**Les vasculites des gros vaisseaux** incluent l'aorte, les artères et les veines de grand et de moyen calibre. **Les vasculites de vaisseaux de taille moyenne** incluent les artères et veines de taille moyenne. Ces vaisseaux se situent dans l'hypoderme ou à sa jonction avec le derme. **Les vasculites des petits vaisseaux** incluent les artérioles, les veinules et les capillaires. La plupart des vaisseaux de la peau appartiennent à ce groupe. Ce type de classification basé sur la taille est pratique car elle permet une bonne corrélation clinique. Un purpura, une urticaire, des vésicules ou papules, suggèrent une atteinte des petits vaisseaux. Des nodules cutanés, des ulcères, un livedo réticulaire ou une gangrène digitale suggèrent une atteinte des vaisseaux moyens. Toutefois, malgré ses bénéfices cliniques, cette classification ne permet pas une distinction dermatopathologique claire.

La **démarche dermatohistopathologique** (voir les Illustrations pp. 38 à 44) sera dès lors de déterminer en premier lieu si les critères de vasculites sont bien remplis, puis d'analyser la composition de l'infiltrat inflammatoire (neutrophilique/leucocytoclasique vs éosinophilique vs lymphocytaire vs granulomateux), sa distribution (superficielle, profonde ou mixte), et de rechercher divers éléments annexes, tels que la présence éventuelle de microorganismes par exemple, afin d'aider à poser le diagnostic étiologique. L'histopathologie seule ne pourra permettre de classer la vasculite systémique. La clinique, les tests de laboratoire additionnels, voire les investigations radiologiques (angiographie), sont habituellement nécessaires à l'établissement du diagnostic.

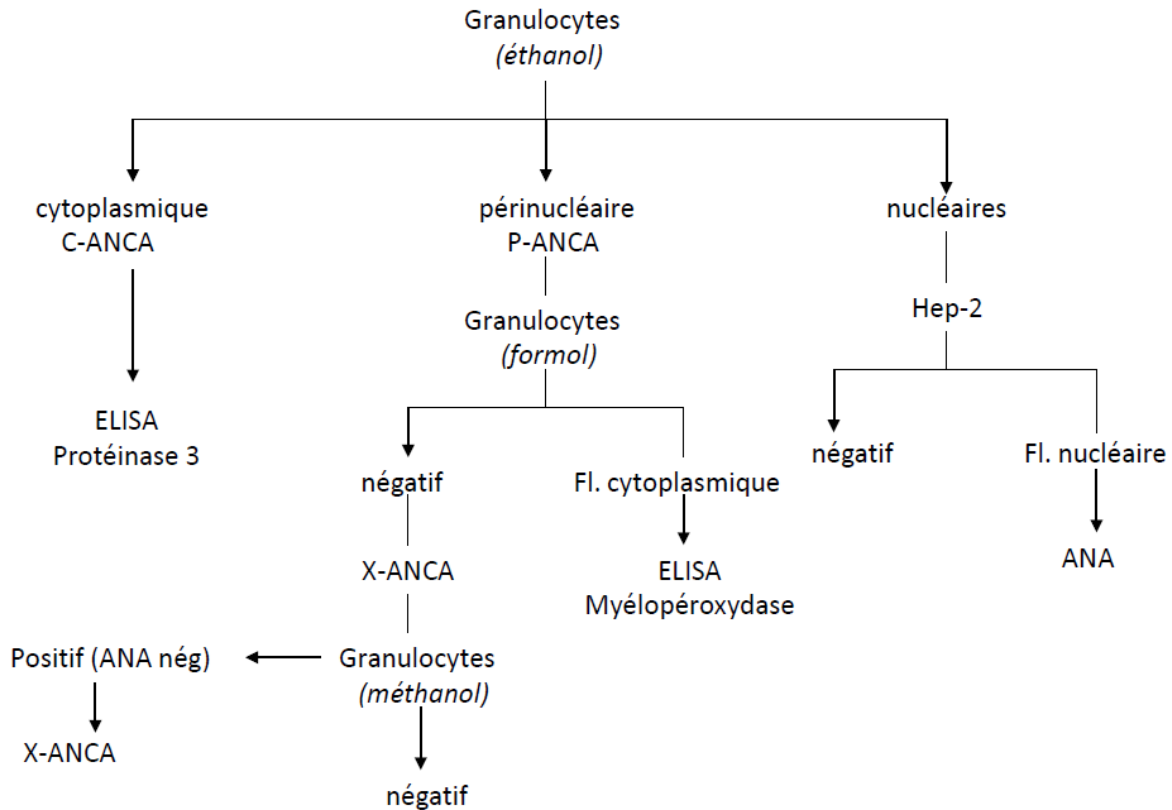
Sur le plan **biologique**, de nombreux paramètres vont permettre de compléter les éléments cliniques ou histopathologiques. On peut citer en particulier les paramètres inflammatoires comme la vitesse de sédimentation (VS) ou la CRP (*C-reactive protein*). La présence de complexes immuns – dans le cadre de réactions médicamenteuses, d'infections ou de maladies auto-immunes – pourra être mieux évaluée par le dosage du complément ou du facteur rhumatoïde. D'autre part, les sérologies auto-immunes, en présence de signes clinique évocateurs de maladie inflammatoire systémique, pourront être d'une grande valeur ; nous envisagerons en premier lieu la **recherche d'anticorps antinucléaires**, selon un algorithme présenté dans la figure 2 ci-dessous.

**Figure 2 : algorithme décisionnel dans la réalisation des anticorps antinucléaires, ANAs** (document gracieusement mis à disposition par le Dr V. Aubert du Laboratoire d'immunologie et allergie (LIA) du CHUV).



D'autre part, une aide considérable peut aussi être apportée par l'identification d'**anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)**s tant sur le plan diagnostique qu'étiopathogénique. Les ANCA sont initialement mis en évidence par immunofluorescence indirecte (IFI), selon un algorithme présenté dans la figure 3. L'IFI permet de distinguer les ANCA de type cytoplasmique (c-ANCA) des ANCA de type péri-nucléaire (p-ANCA), associés la plupart du temps à des formes de vasculites distinctes. En cas d'IFI positive, suivra alors la méthode immunoenzymatique (ELISA) qui détectera plus spécifiquement des auto-anticorps dirigés contre des cibles particulières. L'ELISA démontre ainsi que les c-ANCA sont des auto-anticorps majoritairement dirigés contre la protéinase 3 (PR3), et que les p-ANCA sont souvent spécifiques de la myéloperoxydase (MPO).

**Figure 3 : algorithme décisionnel dans la réalisation des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles, ANCA** (document gracieusement mis à disposition par le Dr V. Aubert du Laboratoire d'immunologie et allergie (LIA) du CHUV).



Sur la base de ces classifications et de ces différents critères cliniques ou paracliniques, nous aborderons dans les paragraphes suivants les différents diagnostics différentiels mettant en rapport la clinique avec les caractéristiques histologiques des réactions vasculaires inflammatoires touchant la peau.

Les vasculites seront classifiées par la **taille des vaisseaux atteints, gros, moyens et petits**. Les vasculites des petits vaisseaux seront de plus divisées en fonction de la composition de leur infiltrat inflammatoire en : **neutrophilique/leucocytoclasique** vs **lymphocytaire** vs **granulomateux**.

## **LES VASCULITES DES GROS VAISSEaux**

Afin d'être complet dans la présentation des différentes formes de vasculites systémiques, j'ai inclus ci-après les vasculites des gros vaisseaux, même si sur le plan cutané, il est rare de voir des atteintes à ce niveau compte tenu du fait que les artères de gros calibres ne sont pas retrouvées dans la peau.

### **ARTERITE TEMPORALE OU GIGANTO-CELLULAIRE (ACG)**

Aussi appelée **maladie de Horton**, l'ACG est caractérisée par une atteinte privilégiée des artères de la région temporale, principalement touchées. Elle concerne presque exclusivement des patients âgés de plus de 50 ans. Bien que l'étiologie soit inconnue, on note la dégénération de la lamina élastique interne dans certains cas. Ceci résulte en une inflammation granulomateuse. Cette artérite peut être uni- ou bilatérale et associée à une atteinte des artères intracrâniennes, plus particulièrement des artères rétiniennes. La présentation clinique est caractérisée par une douleur du cuir chevelu ; le symptôme majeur est la céphalée, et une atteinte visuelle (amaurose) voire une cécité brutale chez certains patients est possible (ischémie du nerf optique). Occasionnellement le scalp peut s'ulcérer. L'artère atteinte, épaissie et indurée, est palpable au stade initial mais les pouls peuvent disparaître au cours de l'évolution, témoignant d'une occlusion complète. Les données laboratoires montrent notablement une vitesse de sédimentation élevée. Bien que la clinique soit fortement suggestive pour le diagnostic, une biopsie est fréquemment effectuée avant de commencer une thérapie par stéroïdes systémiques.

Histopathologie : les parois artérielles atteintes montrent une inflammation, pouvant être transmurale, composée principalement de lymphocytes et de macrophages. Classiquement la lamina élastique est fragmentée et l'on observe une « élastophagocytose » par des cellules géantes multi-nucléées. Selon le stade de l'atteinte, ces cellules peuvent ne pas être présentes, ou distribuées inégalement. Des neutrophiles peuvent aussi être présents à certains stades, mais ceci ne doit pas influencer le diagnostic. Une coloration van Gieson facilitera l'évaluation des fibres élastiques. La déchirure de la lamina élastique n'est pas suffisante pour poser le diagnostic, ce critère est aspécifique. Dans les stades tardifs, un épaississement de l'intima suite à des dépôts de fibrine et à une prolifération myofibroblastique apparaît. S'ensuit un rétrécissement de la lumière du vaisseau.

Diagnostic différentiel : tous les cas d'artérite impliquant l'artère temporale ne sont pas des artérites temporales. Les vasculites infectieuses, les connectivites (notamment la polycondrite récidivante), et la polyartérite noueuse entrent dans le diagnostic différentiel. Les stades tardifs de la maladie montrent souvent une vasculite neutrophilique nécrosante (cf. Illustration 4, p. 41).

## **ARTERITE DE TAKAYASU**

L'artérite de Takayasu touche principalement l'aorte et plus particulièrement la gerbe aortique chez la femme de moins de 40 ans. Même si l'on retrouve rarement des atteintes cutanées dans cette entité, les manifestations cliniques principales sont caractérisées par un érythème noueux au niveau des membres inférieurs.

Histopathologie : occasionnellement, les petites et moyennes artères de la graisse sous-cutanée montrent une panartérite nécrosante accompagnée de nécrose fibrinoïde ainsi que des infiltrats inflammatoires disséminés (cf. Illustration 4, page 41). Ces derniers contiennent des lymphocytes et des neutrophiles. On peut également trouver des vasculites granulomateuses, des thrombi de fibrine sans vasculite, des abcès neutrophiliques, et des panniculites septales et lobulaires.

**Diagnostic différentiel** : la polyartérite noueuse, le *pyoderma gangrenosum*, et un érythème noueux sont histologiquement impossibles à différencier. Les présentations cliniques ainsi qu'une angiographie faciliteront la distinction parmi les autres entités.

## **LES VASCULITES DES VAISSEaux DE TAILLE MOYENNE**

Les atteintes inflammatoires susceptibles d'affecter les vaisseaux moyens comprennent de nombreuses entités nosologiques comme le syndrome de Kawasaki, la maladie de Buerger, la polyartérite noueuse, la polyangéite microscopique, le syndrome de Wegener, le syndrome de Churg-Strauss, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, par exemple. Au sein même de ces *vasculites des moyens vaisseaux*, on pourra – eu égard aux différentes classifications préalablement mentionnées – répartir les atteintes en « vasculites à ANCA » (maladie de Wegener, polyangéite microscopique, et syndrome de Churg-Strauss) ou en tant que vasculites associées à une inflammation granulomateuse (le syndrome de Wegener, et le syndrome de Churg-Strauss, parfois artérite temporaire).

## **MALADIE DE KAWASAKI**

Egalement appelé syndrome lymphe-cutanéomuqueux, cette artérite nécrosante affecte habituellement les jeunes enfants, avec un pic d'incidence à 1 an. La clinique présente un rash maculaire exanthématique polymorphe, une langue framboisée, une conjonctivite, des lèvres sèches et très rouges, une rougeur de l'oropharynx, et un gonflement des mains et des pieds, surtout les paumes. Une lymphadénopathie cervicale non-purulente est typiquement associée. On observe typiquement une desquamation de la peau des doigts après 1 à 2 semaines, souvent suivie par une thrombocytopénie. Les complications cliniques les plus sévères sont l'artérite et la thrombose des artères coronaires.

Histopathologie : La vasculite cutanée est rare. Le rash maculaire est habituellement accompagné de changements histologiques non spécifiques. On retrouve l'artérite caractéristique au niveau viscéral, notamment au niveau des artères coronaires.

## POLYARTERITE (ou PERIARTERITE) NOUEUSE

En 1866, Kussmaul et Maier décrivaient le cas d'un homme de 27 ans avec de la fièvre, des douleurs abdominales, une faiblesse musculaire, une neuropathie périphérique, ainsi qu'une insuffisance rénale. Se référant aux protubérances nodulaires le long des artères de taille moyenne, ils appelèrent la maladie *périartérite noueuse (PAN)*, caractérisée histologiquement par une inflammation périphérique des parois vasculaires, ainsi que par leur destruction. Le terme PAN comprend 3 entités : a) La PAN classique systémique, b) la PAN cutanée, et c) la MPA, la polyangéite microscopique. Selon certains auteurs, seule la PAN cutanée infiltre l'hypoderme et la graisse sous-cutanée.

Critères cliniques (cf. Table 1) : la PAN est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et le pic de prévalence se situe entre 20 et 60 ans. Les manifestations cliniques reflètent bien la nature systémique de l'atteinte : fièvre, malaise, perte de poids, faiblesse, myalgies, arthralgies et anorexie en sont des symptômes communs. Les reins peuvent être atteints dans près de 75% des patients, et peuvent être la cause du décès. On note donc une hématurie, une protéinurie, une hypertension et une azotémie. Les crises abdominales, AVC, ischémies myocardiques et mononévrites multiples, sont le résultat de l'atteinte des artères concernées. L'artériographie des artères viscérales montre de nombreux anévrismes très parlant pour une PAN. Les ANCA sont en général absents lorsque l'atteinte prédomine au niveau des vaisseaux moyens. Des symptômes tels que asthme, syndrome de Löffler ou rash peuvent être le reflet de l'hyperéosinophilie parfois trouvée chez ces patients. Les manifestations cutanées incluent des nodules sous-cutanés, des ecchymoses, ou une gangrène des doigts et des orteils. On trouve chez certains patients un *livedo reticularis*, des papules, des lésions scarlatiformes ou une urticaire.

**Table 1 : diagnostic différentiel de la périartérite noueuse (PAN) et de la polyangéite microscopique (MPA.** Table tirée de la publication [2].

	Périartérite noueuse	Polyangéite microscopique
Histologie		
• Type de vasculite	Vasculite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, rares granulomes	Vasculite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, pas de granulomes
• Type de vaisseaux	Artères de petit et moyen calibre, rarement artérioles	Petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles). Les artères de moyen calibre peuvent être touchées
Distribution et localisation		
Atteinte rénale		
• Vasculite rénale avec hypertension rénovasculaire, infarctus rénaux et microanévrismes	Oui	Non
• Glomérulopathie rapidement progressive	Non	Très fréquente
Atteinte pulmonaire		
• Hémorragie alvéolaire	Non	Oui
Multinévrite	50–80%	10–20%
Rechutes	Rares	Fréquentes
Anomalies biologiques		
• p-ANCA, anti-MPO	Rares (< 10%)	Fréquents (50–80%)
• Infection par le virus de l'hépatite B	Oui (10%)	Non
Anomalies artériographiques (micro-anévrismes, sténoses)	Oui	Non



Histopathologie : Les lésions caractéristiques de la PAN classique sont une panartérite des moyens et petits vaisseaux. Bien qu'au niveau viscéral, les artères atteintes montrent les changements caractéristiques concordants, les atteintes cutanées ne montrent que des atteintes des petits vaisseaux. Les changements touchant les petits vaisseaux cutanés sont en général ceux de la vasculite nécrosante leucocytoclasique (cf. Illustration 1, p. 38). Dans la PAN classique, les lésions sont typiquement spécifiques à leur stade de développement. Des lésions précoces montrent une dégénération de la paroi vasculaire avec des dépôts fibrinoïdes (cf. Illustration 4, p. 41). On observe une destruction partielle ou complète de la lamina élastique interne et externe. Un infiltrat autour et à l'intérieur des artères est présent et composé majoritairement de neutrophiles, montrant des évidences de leucocytoclasies, bien qu'il contienne souvent des éosinophiles également. A un stade plus avancé, on trouve une prolifération intimale et une thrombose menant à l'occlusion complète de la lumière. L'ischémie et l'ulcération sont les suites possibles. L'infiltrat peut également contenir des lymphocytes, histiocytes, quelques plasmocytes, qui peuvent se déployer largement dans le tissu périvasculaire et prédominer à un certain stade. Dans la phase de cicatrisation, une prolifération fibroblastique s'étend dans la zone périvasculaire.

Pathogénèse : La pathogénèse de la PAN classique est mal connue. Cependant, une association claire a pu être reliée à des infections virales, notamment l'hépatite B, et rarement l'hépatite C [2]. L'immunofluorescence directe de lésions de PAN cutanée montre des dépôts immuns dans les vaisseaux.

Diagnostic différentiel : on rencontre dans les vasculites infectieuses des lésions difficiles à différencier sur le plan histologique cutané de la PAN (infection bactérienne, par ex : pseudomonas ; infection virale, par ex : hépatite B ou HIV). De même lors de certaines connectivites (lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde), dans l'artérite de Takayasu, dans la granulomatose de Wegener ou lors d'un syndrome de Churg-Strauss. La polyangéite microscopique (MPA) se chevauche considérablement avec la PAN également (cf. Table 1).

## **POLYANGEITE MICROSCOPIQUE (MPA)**

La MPA se distingue de la PAN classique par l'étendue des vaisseaux de taille moyenne atteints. Au niveau rénal, la PAN classique touchant de plus gros vaisseaux que la MPA ; on observe en général une hypertension artérielle et des lésions d'origine ischémique, mais rarement une glomérulonéphrite. Dans la MPA, par contre, on observe une vasculite des petits vaisseaux affectant alors plutôt les artérioles et les capillaires. L'atteinte des petits vaisseaux des reins, des poumons et de la peau résulte en une clinique particulière et permet une bonne différenciation de la PAN classique (Table 1). La MPA est typiquement associée à une glomérulonéphrite nécrosante.

Critères cliniques : La majorité des patients sont des hommes de plus de 50 ans. Les symptômes prodromiques comprennent la fièvre, les myalgies, les arthralgies, et une atteinte pharyngée. Le trait clinique le plus commun est l'atteinte rénale, se manifestant par une microhématurie, une protéinurie, et/ou une insuffisance rénale aiguë. Bien que

l'atteinte cutanée soit rare dans la PAN classique, 30% à 40% des patients souffrant d'une MPA développent des lésions cutanées. On trouve notamment des macules érythémateuses, un livedo reticularis, un purpura palpable, et des ulcérations. Le poumon est touché chez un tiers des patients. D'autres organes peuvent aussi être touchés (par ex : le tractus gastro-intestinal, le SNC), mais ces cas-là sont moins communs.

Critères histopathologiques : On observe une vasculite leucocytoclasique affectant les artérioles, veinules et capillaires. Occasionnellement, une vasculite nécrosante des moyens vaisseaux, typique lors de PAN classique, est également présente.

Diagnostic différentiel : La MPA et la PAN classique ne peuvent toujours se distinguer clairement (cf. Table 1). Une glomérulonéphrite, des signes cutanés typiques, la présence d'ANCAs, et l'absence d'atteinte à l'artériographie (anévrismes ou sténoses témoignant d'une atteinte des moyens vaisseaux) parlent en faveur d'une MPA. De plus, contrairement à la PAN, elle n'est pas associée à une atteinte virale hépatique. Les résultats de la biopsie sont d'une aide moindre pour distinguer ces 2 syndromes car la taille des vaisseaux touchés est largement dépendante du site de biopsie, de la taille de l'atteinte, et de la quantité de tissu collecté. Cependant, on peut dire que l'absence d'une atteinte des moyens vaisseaux exclut en général la PAN du diagnostic. Dans le cas contraire, une absence d'atteinte des petits vaisseaux ne permet en rien d'exclure un diagnostic ou l'autre. Nombre de cas de vasculites montrent une présentation à cheval sur les deux entités, laissant place au terme de *syndrome de chevauchement*, pour définir une vasculite touchant les petits et les moyens vaisseaux. Le diagnostic différentiel comprend aussi la vasculite de Wegener (l'inflammation granulomateuse de la vasculite de Wegener manque alors dans la MPA), ainsi que d'autres vasculites des petits vaisseaux, comme lors de certaines réactions médicamenteuses.

## **LES VASCULITES DES PETITS VAISSEaux : VASCULITES GRANULOMATEUSES**

Dans le contexte des diverses réactions inflammatoires touchant les vaisseaux sanguins, les histiocytes peuvent être présent et former alors des granulomes. La formation de granulomes peut se faire sans qu'il n'y ait de dommage vasculaire pariétal, ou alors au contraire avec une dégénérescence fibrinoïde de la paroi vasculaire. Dans cette situation, une *vasculite granulomateuse* est présente.

La réaction vasculaire granulomateuse dénombre un large répertoire de diagnostics différentiels. Les deux pathologies principales où ces réactions sont décrites comme caractéristiques bien que non-spécifiques, sont la granulomatose de Wegener et le syndrome de Churg-Strauss. Cependant, l'atteinte histologique cutanée la plus connue dans ces deux cas est la vasculite leucocytoclasique. L'inflammation granulomateuse observée habituellement dans la peau n'est pas « angi destructive ».

## SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS

Le syndrome de Churg-Strauss classique est caractérisé par un asthme, une rhinosinusite chronique, et une hyperéosinophilie.

Une définition plus large du syndrome incluant l'asthme, une hyperéosinophilie plus large de  $1,5 \times 10^9/L$ , et une vasculite systémique impliquant au moins deux organes extrapulmonaires a été suggérée. De considérables chevauchements avec d'autres vasculites systémiques ainsi qu'avec d'autres inflammations associées à des éosinophiles, telle que la pneumonie à éosinophiles, ont soulevé la question de la légitimité du syndrome de Churg-Strauss.

Critères cliniques: l'incidence du syndrome de Churg-Strauss est similaire chez les hommes et femmes et se présente typiquement entre 30 et 40 ans. Les patients semblent évoluer en plusieurs phases, en général au nombre de trois: La **phase prodromale** comprend les symptômes aspécifiques de l'atopie, de l'asthme et de la rhinite allergiques. La seconde phase est la **phase hyperéosinophilique** avec éosinophilie sanguine et tissulaire (notamment pneumonie à éosinophiles ou gastroentérite à éosinophiles). La troisième et dernière phase est la **phase vasculitique** (vasculite systémique), où l'on peut voir apparaître des symptômes systémiques non spécifiques tels que fièvre, fatigue ou perte de poids. Les organes internes les plus touchés sont les poumons, le tractus gastro-intestinal, et moins communément les nerfs périphériques et le cœur. Contrairement à la PAN, l'insuffisance rénale est rare. Les trois phases de la pathologie ne sont pas forcément séquentielles et il se peut qu'on les trouve simultanément. Il existe aussi une forme de granulomatose allergique dans laquelle, en plus de l'asthme préexistant, les lésions sont confinées à la conjonctive, la peau et le tissu sous-cutané.

Deux types de **lésions cutanées** se développent chez deux tiers des patients: a) des lésions hémorragiques allant de pétéchies à un purpura palpable, voire à des ecchymoses étendues parfois associées à des ulcères nécrotiques, souvent avec une zone d'érythème (similaire au purpura de Henoch-Schönlein), et b) des nodules sous-cutanés. Les sites de lésions cutanées les plus communs sont les extrémités, mais il se peut que le tronc soit aussi touché. Dans certains cas, les pétéchies et ecchymoses sont généralisées. D'autres manifestations cutanées sont l'urticaire, des macules érythémateuses, ou un *livedo reticularis*.

Les résultats de laboratoire utiles au diagnostic incluent obligatoirement un nombre d'éosinophiles élevé. Le syndrome de Churg-Strauss est également associé aux ANCA. Un prélèvement sanguin obtenu durant la phase active de la maladie contiendra dans plus de 70% des cas des anti-MPO (p-ANCA). Le niveau d'anti-MPO a été prouvé comme étant corrélé au degré d'activité de la maladie. C'est pourquoi les anti-MPO sont trouvés beaucoup plus rarement dans des formes limitées. Quant aux anticorps anti-sérine protéase (c-ANCA), ils peuvent parfois être positifs chez des patients souffrant du syndrome de Churg-Strauss, mais ceci reste rare (7%).

Histopathologie: la zone d'hémorragie cutanée dans le cas d'un purpura ou d'une ecchymose montre typiquement une vasculite leucocytoclasique. On note cependant une

bonne visibilité des éosinophiles (cf. Illustration 2, p. 39). Dans certains cas, le derme montre une réaction granulomateuse appelée *granulomes palissadiques* composée en majorité par des histiocytes: ils s'alignent pour former une « palissade » entourant une plage de nécrose. Le centre des granulomes est formé de fibres de collagène dégénérées (auxquelles s'agglutinent des cellules géantes multinucléées) et de cellules nécrosées, avec surtout des éosinophiles en grand nombre. Ces granulomes palissadiques peuvent être intégrés dans le cadre d'un exsudat inflammatoire diffus et riche en éosinophiles. Dans le tissu sous-cutané, les granulomes peuvent atteindre une certaine taille suite à leur expansion ainsi qu'à leur confluence, donnant un aspect clinique de nodules sous-cutanés. Ces granulomes furent pris initialement comme critère histologique caractéristique du syndrome de Churg-Strauss. Actuellement, on sait qu'ils ne sont pas indispensables au diagnostic et qu'il existe des syndromes de Churg-Strauss sans granulome du tout. De plus, certaines études récentes ont montré que l'on peut trouver des présentations histopathologiques similaires dans d'autres processus pathologiques, tels que les connectivites, la granulomatose de Wegener, la PAN, voire même certains syndromes lymphoprolifératifs ; certaines de ces caractéristiques peuvent aussi se retrouver dans les cas d'endocardite bactérienne, d'hépatite chronique active, ou de maladies inflammatoires de l'intestin (la maladie de Crohn et la recto-colite ulcéro-hémorragique).

Diagnostic différentiel : les principaux diagnostics différentiels sont la PAN, la polyangéite microscopique, la granulomatose de Wegener, et les conditions mentionnées précédemment pouvant montrer des granulomes nécrosants extravasculaires. Certains patients peuvent passer d'une catégorie à l'autre au fil du temps.

### **GRANULOMATOSE DE WEGENER (ou GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE)**

La granulomatose de Wegener fut la première maladie reconnue parmi les vasculites granulomateuses en tant que processus clinicopathologique distinct en 1936. Wegener reporta 3 patients souffrant d'une « étrange granulomatose rhinogénique ». Goodman et Churg complétèrent les études en 1954, à partir desquelles évolua la triade caractérisée par : a) une inflammation granulomateuse et nécrosante des tractus respiratoires supérieur et inférieur, b) une glomérulonéphrite, et c) une vasculite systémique. Une variante limitée au tractus respiratoire fut décrite plus tard.

Avec la reconnaissance de l'association entre ANCA et granulomatose de Wegener, la nécessité de démontrer l'inflammation granulomateuse comme un pré-requis pour son diagnostic a toujours été un défi. Une définition moins restrictive fut proposée au Troisième Workshop International sur les ANCA en 1991 : *La vasculite de Wegener*. Sous ce terme, on sous-entend des patients positifs aux ANCA avec des présentations cliniques de granulomatose, telles qu'une sinusite, des infiltrats pulmonaires, une néphrite, et une vasculite nécrosante documentée, sans forcément que l'inflammation granulomateuse n'ait été prouvée par biopsie. La granulomatose de Wegener et la vasculite de Wegener sont considérés comme deux manifestations ou étapes différentes du syndrome de Wegener, terme plus général. Plus récemment, on a proposé une autre nomenclature, propre à

recouvrir toutes les formes de la maladie, sous la forme de « granulomatose avec polyangéite ».

Deux tiers des patients avec une granulomatose de Wegener sont des hommes, entre 35 et 54 ans en moyenne au moment du diagnostic. La large majorité des patients sont blancs. La présentation clinique est extrêmement variable, allant d'un décours insidieux avec une période prolongée de symptômes non spécifiques avec des atteintes du tractus respiratoire, jusqu'à l'apparition brutale et sévère d'une défaillance pulmonaire et rénale. Les sites anatomiques les plus communément atteints sont le tractus respiratoire supérieur, le tractus respiratoire inférieur et les reins. Les autres organes fréquemment touchés sont la peau et les articulations. Une polyarthralgie migratoire des petites et grandes articulations est retrouvée chez 85% des patients avec granulomatose de Wegener. L'atteinte de la peau est extrêmement variable, pouvant se présenter chez moins de 10% jusqu'à plus de 50% des patients. Un purpura palpable est la clinique la plus courante. D'autres manifestations cutanées impliquent des éruptions érythémateuses maculaires, des papules, des lésions papulo-nécrotiques, des nodules sous-cutanés avec ou sans ulcération, et des ulcérations de type *pyoderma gangrenosum*. Occasionnellement les lésions cutanées sont les premières manifestations de la granulomatose de Wegener. Cependant, à cause de leur aspect aspécifique, elles sont rarement reconnues en tant que signes de granulomatose de Wegener.

Le développement de tests reconnaissant les ANCA (qui sont intervenus assez tardivement, il y a une vingtaine d'années) a largement facilité le diagnostic de la granulomatose de Wegener, et a également aidé à mesurer l'activité de la maladie. Dans une série de 106 patients atteints, le sérum de 88% des patients avec une maladie active, et de 43% des patients en rémission était positif pour l'anti-sérine protéinase (c-ANCA).

Histopathologie : la majorité des biopsies cutanées des patients atteints montre une histopathologie non spécifique. De telles réactions aspécifiques se présentent par un infiltrat lymphocytaire périvasculaire. La réaction la plus fréquente que l'on peut distinguer est une vasculite leucocytoclasique des petits vaisseaux, souvent nécrosante, ainsi qu'une inflammation granulomateuse. La nécrose est bordée d'histiocytes. Le granulome palissadique similaire à celui observé dans le syndrome de Churg-Strauss peut être retrouvé.

Diagnostic différentiel : les autres circonstances causant des vasculites leucocytoclasiques et des réactions granulomateuses incluent le syndrome de Churg-Strauss, la maladie de Crohn, l'arthrite rhumatoïde, et la sarcoïdose. Les réactions vasculaires granulomateuses peuvent aussi être une manifestation de lymphomes à cellules T. La distinction entre un syndrome de Churg-Strauss et une granulomatose de Wegener repose principalement sur les critères cliniques. Contrairement à la granulomatose de Wegener, le syndrome de Churg-Strauss est associé à de l'asthme, est typiquement accompagné d'une éosinophilie ou d'un infiltrat éosinophile, ainsi que d'une positivité des p-ANCAs. La distinction entre la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose de Wegener peut être difficile cliniquement, mais l'absence d'inflammation granulomateuse dans l'angéite microscopique fera la différence.

## LES VASCULITES DES PETITS VAISSEAUX : VASCULITES NEUTROPHILIQUES/ LEUCOCYTOCLASIQUES

Les vasculites leucocytoclasiques des petits vaisseaux montrent un infiltrat neutrophilique prédominant. Elles font partie des vasculites des vaisseaux de petit calibre. Les manifestations cliniques et histologiques sont cependant non spécifiques.

Histopathologie : la dénomination « vasculite cutanée des vaisseaux de petit calibre » désigne presque exclusivement les veinules postcapillaires, caractérisé par une combinaison de dommage vasculaire et d'infiltrat majoritairement neutrophilique. On trouve souvent une fragmentation nucléaire (caryorrhexie ou leucocytoclasie), d'où le terme de *vasculite leucocytoclasique*.

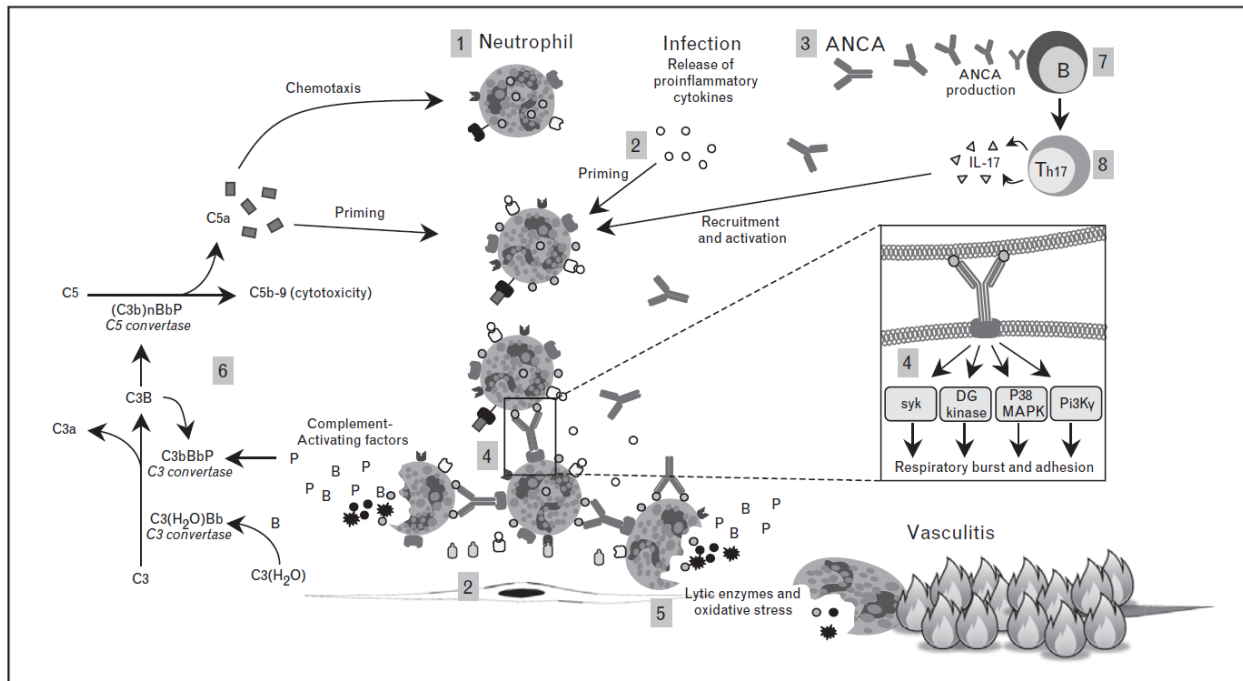
Selon la sévérité, l'atteinte peut être superficielle ou toucher tout le derme, associé alors à une nécrose et à une ulcération. Si l'œdème est important, une bulle sous-dermique peut se former. Si l'infiltrat neutrophilique est large, et qu'il y a formation d'une pustule, le terme de vasculite pustuleuse est adéquat. Dans les cas typiques de vasculite leucocytoclasique, les cellules endothéliales vasculaires sont gonflées et l'on trouve un large dépôt éosinophilique de fibrine autour et à l'intérieur des parois. L'œdème marqué associé aux dépôts de fibrine se définit en tant que *dégénération fibrinoïde*.

De plus, si les lésions vasculaires sont sévères, une occlusion luminale peut être observée. L'infiltrat cellulaire est surtout présent autour des vaisseaux cutanés ou à l'intérieur des parois vasculaires. Il est composé essentiellement de neutrophiles et d'un nombre d'éosinophiles variable, ainsi que de monocytes. On observe aussi fréquemment une extravasation des érythrocytes.

Ainsi, comme dans tout processus inflammatoire, l'aspect des lésions dépend du moment auquel la biopsie a été effectuée. Dans des lésions biopsiées tardivement, le nombre de neutrophiles peut avoir chuté contrairement aux monocytes qui auront augmenté. Le diagnostic histologique d'une vasculite lymphocytaire, voire granulomateuse, pourrait être posé à ce moment-là.

Pathogénèse : les causes majeures des vasculites sont infectieuses et inflammatoires à médiation immunologique. Cette dernière joue un rôle particulier dans les vasculites de petit calibre. Le prototype même de la vasculite des petits vaisseaux est la vasculite à ANCA : le mécanisme (cf. figure 4) consiste en une activation neutrophilique et monocyttaire, en leur adhésion aux cellules endothéliales, puis infiltration des vaisseaux, avec un relâchement d'enzymes lytiques et de métabolites toxiques. Le processus conduisant à la lésion vasculaire finale se déroule comme suit : a) dépôt de complexes immuns, b) liaison des anticorps aux antigènes des parois vasculaires, c) activation des leucocytes par les anticorps ayant une affinité spécifique pour les antigènes leucocytaires (ANCA).

**Figure 4 : mécanismes pathogéniques dans les vasculites à ANCA.** (1) Les neutrophiles - contenant les antigènes de type MPO et PR3 - jouent un rôle central dans la genèse de la maladie. (2) Des cytokines pro-inflammatoires, libérées dans le cadre d'une infection par exemple, vont induire une augmentation de l'expression des antigènes cibles des ANCA à la surface de la cellule; dans le même temps, cet environnement inflammatoire favorise l'expression de molécules d'adhésion, permettant aux neutrophiles d'adhérer à la paroi vasculaire. (3) Les ANCA peuvent se lier à leur cible à la surface des neutrophiles. (4) Cette liaison va provoquer une activation des neutrophiles. (5) Cette activation va mener à la production et à la libération d'enzymes et de radicaux libres. (6) Le système du complément est lui aussi impliqué et va induire un effet chimiotactique sur les neutrophiles. (7) Les cellules B - par différenciation en plasmocytes - vont amplifier la production d'ANCA. (8) Les lymphocytes T également impliqués - notamment les lymphocytes Th17 - par stimulation des lymphocytes B, jouent certainement un rôle important dans la perpétuation du phénomène inflammatoire. (Adapté de la référence [3]).



**Approche diagnostique :** comme préalablement décrit, les manifestations cliniques et les caractéristiques histologiques ne suffisant pas pour identifier l'origine précise d'une vasculite. Par exemple, un purpura palpable peut se révéler être une vasculite leucocytoclasique avec atteinte des vaisseaux de petit calibre à la biopsie, mais on ne saurait alors dire s'il s'agit d'une affection secondaire à une infection, une vasculite médiée par des complexes immuns, associée à des ANCA, allergique ou autre.

C'est pourquoi il nous faut intégrer les données histologiques dans un contexte clinique très large pour poser le diagnostic approprié. Souvent, des analyses de laboratoire

complémentaires (immunofluorescence ou études sérologiques...) sont requises. De plus, des informations cliniques fouillées, des analyses sérologiques pour les ANCA, les anticorps antinucléaires, la recherche de cryoglobulines, d'anticorps spécifiques aux hépatites C et B, le dosage des facteurs du complément, entre autres, sont nécessaires pour retenir une entité nosologique plutôt qu'une autre. Par ailleurs, on doit toujours rechercher une éventuelle exposition à un allergène, comme un médicament par exemple, pouvant avoir déclenché la réaction d'hypersensibilité.

## LES VASCULITES INFECTIEUSES

Un processus infectieux doit être exclu précocement lors de l'évaluation d'une vasculite leucocytoclasique. Des microorganismes peuvent envahir les vaisseaux ou les endommager via à un mécanisme immuno-médié (réaction de type III, Arthus : formation de complexes immuns antigène-anticorps circulants ; ils activent la voie du complément provoquant typiquement une vasculite leucocytoclasique). *Neisseria meningitidis* est une cause fréquente de vasculite leucocytoclasique cutanée infectieuse. Les méningocoques peuvent être retrouvés au sein des cellules endothéliales ainsi que des neutrophiles au site de l'inflammation vasculaire. D'autres bactéries, gram-positives ou gram-négatives et des champignons peuvent être à l'origine de vasculites cutanées. Un sepsis à staphylocoques peut mener à une vasculite à neutrophiles avec un purpura et des lésions nodulaires pouvant contenir des micro-abcès.

Les rickettsioses sont caractérisées par une invasion des cellules endothéliales par des organismes causant des lésions vasculaires se présentant sous forme de petites macules, voire de papules et même de purpura. L'inflammation est pourtant souvent minime, comme on peut le noter dans la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, aux États-Unis. L'immunofluorescence directe permet la mise en évidence du microorganisme.

Les microorganismes acido-résistants peuvent aussi causer une vasculite. Le phénomène de Lucio est caractérisé par des ulcérations nécrotiques localisées préférentiellement aux membres inférieurs, survenant dans la grande majorité des cas au cours d'une lèpre de Lucio (lèpre lépromateuse diffuse). Une vasculite cutanée à révélation tardive après guérison peut survenir. Ce phénomène de Lucio, appelé encore érythème nécrosant, et l'érythème noueux sont des syndromes pouvant émerger lors d'une lèpre lépromateuse. Dans les deux cas, les biopsies montrent des lésions vasculaires, y compris une vasculite leucocytoclasique. Histologiquement, le phénomène de Lucio révèle une vasculite nécrosante des petits vaisseaux ainsi qu'une identification du bacille après coloration au Fite-Faraco. L'observation révèle de larges agrégats de bacilles acido-résistants au sein des parois vasculaires, de l'endothélium, et à travers tout le derme. L'ischémie et la nécrose de l'épiderme, du derme et l'ulcération de structures annexes sont souvent présentes. Certains chercheurs ont suggéré que la charge bactérienne massive de l'endothélium puisse être directement à l'origine des dommages vasculaires. De nombreux organismes viraux tels que l'hépatite C, le virus de l'herpès et le parvovirus, peuvent résulter parfois en vasculite leucocytoclasique.



## **PURPURA DE HENOC-SCHONLEIN**

Le purpura de Henoch-Schönlein est cliniquement caractérisé par un purpura palpable des fesses et des extrémités inférieures, des douleurs abdominales, et une hématurie. Un purpura rétifforme est considéré comme caractéristique du purpura de Henoch-Schönlein. Le purpura touche typiquement les enfants sortant d'une infection à streptocoques du tractus respiratoire supérieur. Il est généralement limité, avec apparition survenant de 6 à 16 semaines à partir de la symptomatologie infectieuse. Les complications surviennent en général lorsque les reins sont atteints, pouvant nécessiter une éventuelle transplantation rénale en cas d'échec de la thérapie immunosuppressive (rare chez l'enfant). Le myélome à IgA se manifeste aussi par des symptômes de type Henoch-Schönlein.

L'œdème hémorragique infantile est une forme de vasculite cutanée bénigne rare, rencontrée chez des enfants de moins de deux ans, et considérée par certains comme étant une forme de purpura de Henoch-Schönlein. L'œdème hémorragique infantile se présente souvent par un œdème inflammatoire et par un purpura ecchymotique d'apparence en cocarde. On a récemment impliqué l'infection par rotavirus dans ce cas.

Histopathologie : on ne peut distinguer histologiquement le purpura de Henoch-Schönlein d'autres formes de vasculites leucocytoclasiques. Par contre, l'immunofluorescence révèle typiquement la présence de dépôts d'IgA dans les capillaires. Des vasculites associées aux IgA peuvent survenir en dehors des symptômes complexes du purpura de Henoch-Schönlein. Malgré tout, une détection sérologique d'agrégats d'IgA-fibronectine sera associée avec une haute probabilité à une maladie systémique chez le patient atteint d'une vasculite leucocytoclasique.

## **LES VASCULITES URTICARIENNES**

Des papules persistantes, durant plus de 24h par convention, avec un purpura pâle, sont typiques d'une vasculite urticarienne. Un purpura résiduel est fréquemment présent après résolution des lésions urticariennes. La vasculite urticarienne n'est pas une maladie spécifique, mais plutôt une manifestation de vasculite associée à une perméabilité vasculaire augmentée. Son décours est généralement bénin et épisodique, s'étendant sur plusieurs mois. La vasculite urticarienne peut cependant survenir dans le cadre d'un lupus érythémateux et être la première manifestation clinique de la maladie. En moyenne, un tiers des patients a un niveau de complément (C3, C4) abaissé (vasculite hypocomplémentémique). Ils peuvent développer des affections systémiques, tels que des arthralgies et des adénopathies, pouvant être à la base d'un lupus érythémateux systémique justement. Un niveau de complément bas, ainsi qu'une positivité aux anticorps anti-C1q peuvent indiquer une tendance à des maladies systémiques plus sévères.

Histopathologie : L'histologie de la vasculite urticarienne est caractérisée par un léger infiltrat neutrophilique périvasculaire et interstitiel, et se classe entre la vasculite leucocytoclasique partielle et complète. Le critère essentiel minimum pour retenir la vasculite urticarienne inclut des débris nucléaires ou une altération fibrinoïde de la microvascularisation, avec ou sans extravasation érythrocytaire.

## CRYOGLUBULINEMIES

Les vasculites des petits vaisseaux peuvent être associées à des paraprotéines, c'est à dire des protéines sériques anormales. Ces paraprotéines incluent les cryoglobulines, les cryofibrinogènes, les macroglobulines, et les chaînes lourdes. Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent lorsque le sérum est refroidi et se dissolvent à nouveau lorsqu'il est réchauffé. Il existe 3 types majeurs de cryoglobulinémie : le **type I**, dans lequel des cryoglobulines IgG ou IgM monoclonales sont retrouvées, souvent associées à des lymphomes, à des leucémies, à la macroglobulinémie de Waldenström, à des myélomes multiples, ou sans reconnaissance de maladie sous-jacente (idiopathique). Le **type II**, où le cryoprécipité correspond autant aux cryoglobulines monoclonales que polyclonales, une cryoglobuline agissant en tant qu'anticorps contre l'autre. Ces cryoglobulines sont des complexes immuns circulants. La combinaison la plus fréquente est l'IgG anti IgM. Le **type III**, où les immunoglobulines sont polyclonales. Les types II et III (ou cryoglobulines mixtes) sont fréquemment associés à des infections, en particulier l'hépatite C, ou aux connectivites telles que le lupus érythémateux, l'arthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren. Les formes idiopathiques des types II et III sont appelées cryoglobulinémies mixtes essentielles.

Cliniquement, les lésions cutanées se manifestent sous forme de purpura chronique, de lésions de type urticarien, de *livedo reticularis*, de lésions de type PAN, d'ulcères des membres inférieurs, d'érythème palmaire, d'acrocyanose, et de gangrène digitale. Le phénomène de Raynaud est fréquent. Les manifestations systémiques comprennent des arthralgies, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, et une glomérulonéphrite.

Histopathologie : dans la cryoglobulinémie de type I, du matériel amorphe (des précipités de cryoglobulines) se dépose sur l'endothélium et à travers la paroi des vaisseaux, tout comme à l'intérieur de la lumière vasculaire, pouvant résulter en une sorte de thrombus. Certains capillaires sont remplis d'hématies, et une extravasation étendue des érythrocytes peut être présente. Contrairement à la cryoglobulinémie mixte, un infiltrat inflammatoire est absent. Le type mixte, lui, présente en général une vasculite leucocytoclasique. Des précipités intramuraux et intravasculaires peuvent aussi être retrouvés, bien que moins fréquemment que dans le type I. D'autres vasculites des petits vaisseaux ayant les critères histologiques d'une vasculite leucocytoclasique peuvent être retrouvés en association à l'hyperglobulinémie de Waldenström (purpura hyperglobulinémique) ainsi que dans le syndrome de Schnitzler. Ce dernier se manifeste comme une urticaire chronique avec une macroglobulinémie (en principe IgM monoclonales) et d'autres paraprotéinémies.

## **MALADIE SERIQUE**

Ce syndrome se présentant souvent sous la forme d'une éruption urticarienne morbilliforme, de fièvre, et de lymphadénopathies, survient 7 à 10 jours après la première exposition à un antigène ou 2 à 4 jours après une exposition répétée. L'antigène peut être un médicament, une piqûre d'arthropode, une infection, ou l'administration d'un « sérum » thérapeutique. La maladie sérique est habituellement une condition autolimitée. La vasculite leucocytoclasique de la maladie sérique n'a alors aucun critère histologique distinct.

## **CONNECTIVITES ET MALADIES AUTO-IMMUNES**

La polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, et d'autres maladies du spectre des connectivites peuvent se manifester par des lésions cutanées de type vasculite leucocytoclasique. Ces dernières peuvent aussi se présenter chez des patients atteints du syndrome des antiphospholipides. Les données cliniques et sérologiques sont critiques et complexes pour une interprétation des symptômes cutanés.

## **VASCULITE MEDICAMENTEUSE**

Une réaction d'hypersensibilité à un médicament peut résulter en une vasculite leucocytoclasique. Les pénicillines, les thiazides, et les sulfonamides sont les médicaments qui induisent le plus fréquemment une vasculite leucocytoclasique. Les médicaments peuvent aussi induire des vasculites de type pustuleux. Un nombre d'éosinophiles élevé a récemment été corrélé avec des vasculites leucocytoclasiques induites par des médicaments.

En conclusion, nous pouvons retenir l'assertion que, pour appartenir au groupe des vasculites, les critères histopathologiques requis sont: 1) un infiltrat cellulaire inflammatoire périvasculaire (neutrophilique, éosinophilique, lymphocytaire, histiocytaire, ou mixte) et 2) une nécrose fibrinoïde, c'est-à-dire une nécrose de la paroi vasculaire accompagnée de dépôts de matériel fibrinoïde. D'autres modifications peuvent être présentes mais ne sont pas obligatoires : un œdème, une extravasation d'érythrocytes, une leucocytoclasie, une infiltration de la paroi vasculaire par des cellules inflammatoires, ou une thrombose luminale.

## **MATERIEL ET METHODE**

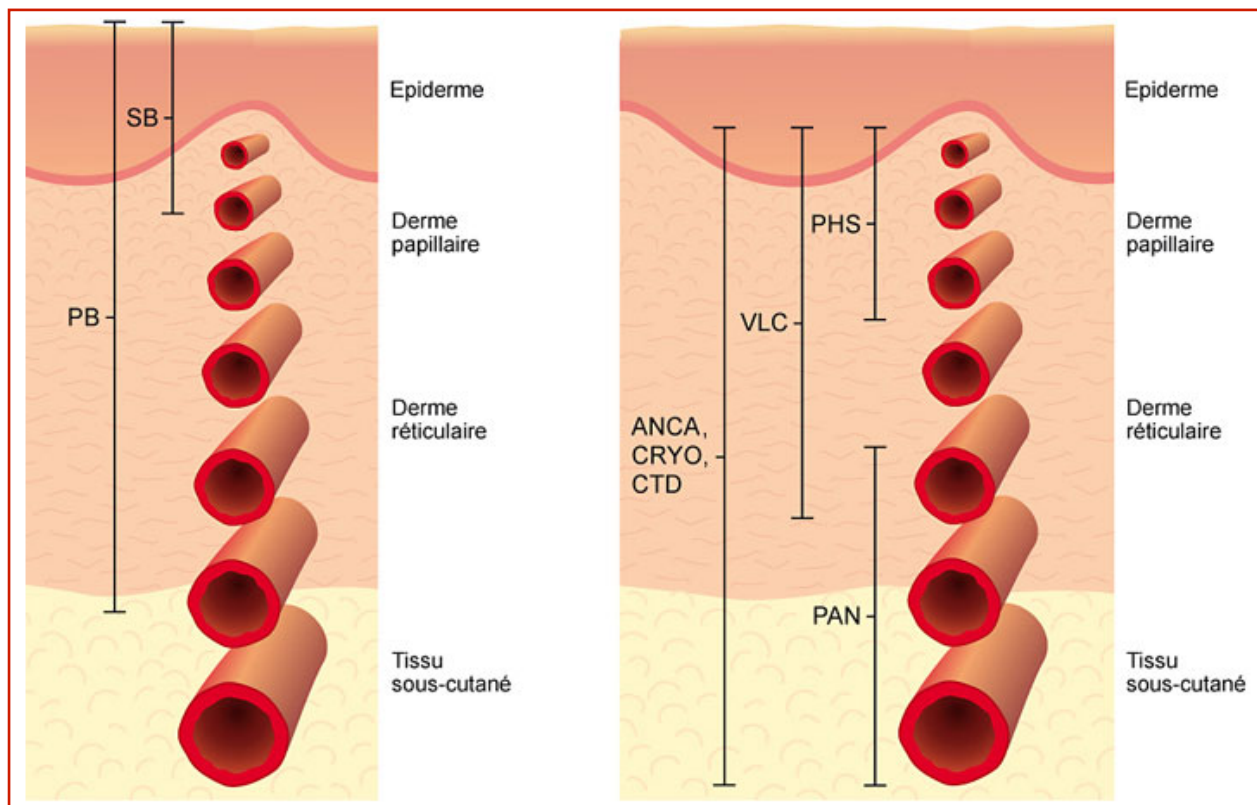
Afin de répondre aux questions énumérées au début de ce travail, je me suis informée sur la meilleure manière de collecter systématiquement les biopsies cutanées effectuées au CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) ces dernières années. Grâce à une collaboration avec le Service de dermatologie, et notamment avec la Dresse A.-K. Lapointe et le Dr M. Vernez, j'ai pu avoir recours aux archives dermatologiques du CHUV.

Au moyen du programme **DIAMIC**, il a été possible de faire une sélection des biopsies cutanées dans le temps, par mot-clef, ainsi que par sous-sujet du rapport d'examen dermato-pathologique. Mon travail s'est alors porté sur une **étude rétrospective des 5 dernières années au CHUV, c'est-à-dire du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2010**. Le mot clef recherché parmi les dossiers des patients était « **vasculite** ». La recherche a encore pu être affinée car ce programme permet de préciser la partie spécifique du rapport dans laquelle le mot sera étudié. Après plusieurs essais en vue d'obtenir le plus grand nombre de rapports d'histopathologie où le diagnostic pathologique final retenu était celui de vasculite, j'ai choisi de faire un tri à partir de la zone de recherche dénommée : « Diagnostics dermatopathologiques ».

**Figure 5** : représentation schématique de la taille des vaisseaux dans les couches cutanées.

**SB** : shave biopsy ; **PB** : punch biopsy. Adapté de la référence [1]

**PHS** : purpura de Henoch-Schönlein ; **VLC** : vasculite leucocytoclasique ; **ANCA** : vasculite à ANCA ; **CRYO** : vasculite à cryoglobuline ; **CTD** : connectivites ; **PAN** : périartérite noueuse.



Afin de bien comprendre ce que signifie une « biopsie cutanée », je me réfère à la figure 5 pour illustrer schématiquement quelles structures de la peau vont pouvoir être examinées en fonction du type de biopsie réalisé. Vous pouvez remarquer que la « **shave biopsy** », très superficielle (atteignant en général le derme papillaire ou la partie superficielle du derme réticulaire), ne va donner des renseignements que dans la zone de l'épiderme et du derme superficiel, alors que la « **punch biopsy** » investit aussi le derme réticulaire et la jonction derme-hypoderme, où la taille des vaisseaux en particulier sera plus grande. C'est un point qui sera discuté plus loin : en effet, comme nous l'avons vu en détails précédemment, les composantes cutanées touchées dans les vasculites vont dépendre du type de vasculite, et le rendement d'une biopsie sera d'autant meilleur que l'on peut avoir accès à des vaisseaux de toutes tailles, jusque dans le tissu sous-cutané. Idéalement ce sont des « **biopsies incisionnelles** », comportant l'hypoderme, qui devraient alors être réalisées, car elles permettent d'obtenir un maximum d'informations !

Une fois les vasculites sélectionnées, dans la zone de recherche, sur le plan histopathologique, une grande partie de mon travail a été de corréliser ces résultats microscopiques aux données cliniques et paracliniques de chacun des patients retenus par le biais de leur biopsie cutanée. Pour ce faire, j'ai utilisé le programme de gestion des données concernant les archives médicales « **Archimède** ». Ce programme est accessible de manière sécurisée au sein du CHUV, et regroupe toutes les données relatives aux séjours actuel et antérieurs des patients, ce qui permet de collecter un grand nombre d'informations sur le plan clinique, biologique et radiologique notamment, comme sur le plan histopathologique aussi.

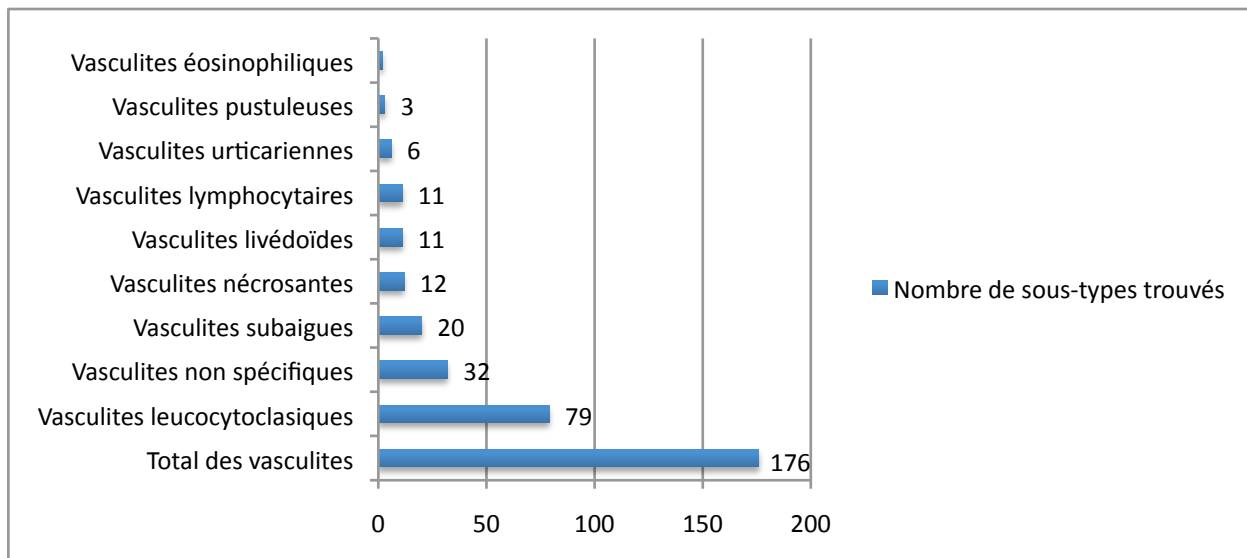
Il a donc été possible, au sein du pool des patients sélectionnés, de comparer les différentes données en rapport avec les différents diagnostics cliniques retenus. Afin de répondre aux questions initiales (cf. page 4), j'ai cherché à comparer différents paramètres tels que le sexe, l'année de naissance, le diagnostic clinique retenu, le type de biopsie effectuée ainsi que sa localisation, le diagnostic dermatopathologique précis et les données d'immunofluorescence, la présence ou non d'un syndrome inflammatoire (CRP – *C-Reactive Protein* – et VS – Vitesse de Sédimentation), les ANCA, les ANA, le facteur rhumatoïde, les facteurs sériques du complément (C3/C4).

## **RESULTATS**

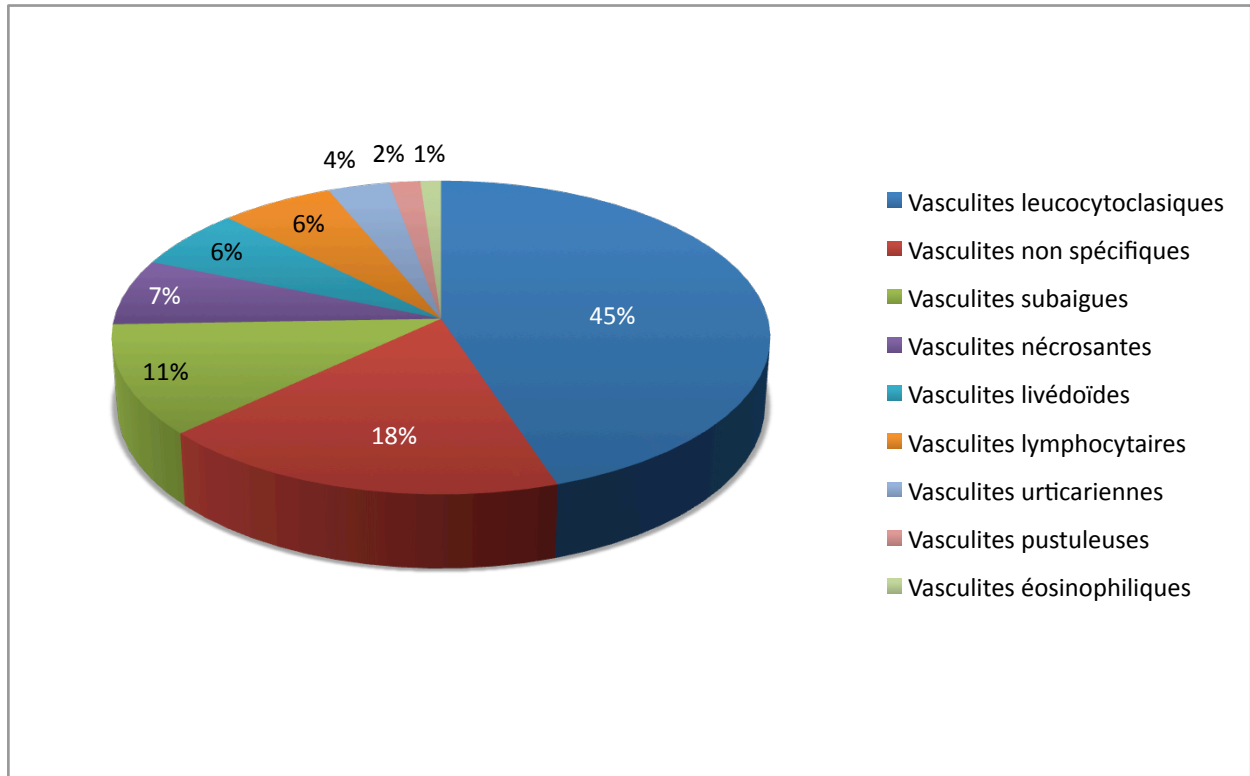
Dans le cadre de mon travail, j'ai donc analysé la base de données **DIAMIC** pour retrouver toutes les biopsies cutanées parvenues au laboratoire de dermatopathologie pour la période allant du 01.01.2006 au 31.12.2010. J'ai dénombré pas moins de **8537 biopsies cutanées** répertoriées dans cette base de données. La recherche du mot-clef « vasculite », dans le rapport dermatopathologique m'a ensuite donné un total de **459 résultats**. Pour affiner le tri, j'ai limité la recherche à la section « **Diagnostic dermatopathologique** » au sein du rapport, ce qui m'a finalement donné **282 rapports** où le mot « vasculite » était mentionné. Après analyse de ces 282 dossiers, **106 se sont avérés invalides**, le mot vasculite apparaissant la plupart du temps en tant que diagnostic d'exclusion. Les **176 cas valides restants**, où le résultat de la biopsie était considéré comme *compatible avec une vasculite*, ont pu être divisés en **9 sous-groupes** représentés dans les figures 6 et 7 ci-dessous.

Le groupe majoritairement identifié parmi les vasculites cutanées est celui des **vasculites leucocytoclasiques** représentant un total de 79 cas. Suivent les **vasculites subaiguës** avec 20 cas, les **vasculites nécrosantes** avec 12 cas, les **vasculites livédoïdes** avec 11 cas, les **vasculites lymphocytaires** avec 11 cas, les **vasculites urticariennes** avec 6 cas, les **vasculites pustuleuses** avec 3 cas, les **vasculites éosinophiliques** avec 2 cas, et pour finir un large groupe de 32 cas représentant diverses **vasculites non spécifiques**. Au sein de ce groupe de vasculites non classifiables, on distingue 11 cas dits de « vasculite compatible » et 21 cas dits atypiques.

**Figure 6 : répartition des différents diagnostics histopathologiques de vasculite cutanée avérée parmi toutes les biopsies reçues par le Service de dermatologie entre janvier 2006 et décembre 2010 (voir texte pour le détail).**



**Figure 7 : proportion des différents types de vasculite cutanée parmi les 176 cas répertoriés comme étant une vasculite à l'examen histopathologique.**



Une fois le tri effectué pour identifier parmi toutes les biopsies cutanées celles où le diagnostic histopathologique de « vasculite » était avéré, j'ai tenté de regrouper celles pour lesquelles le nombre était suffisamment grand pour en faire une analyse comparative et pour tenter de répondre aux objectifs de ce travail de maîtrise. De la sorte, j'ai pu rassembler (cf. figures 6) les cas de **vasculites leucocytoclasiques** (79), de **vasculite subaiguë** (20) et les cas de vasculite compatible (11) que l'on retrouvait au sein du groupe des **vasculites non spécifiques** (32). Soit un total de **110 vasculites**.

Si l'on se concentre sur la **technique de biopsie**, on voit que dans la majorité des cas (67 biopsies) un fuseau incisionnel est effectué (61%), suivi par une biopsie de type punch, effectuée 34 fois (31%), 3 biopsies excisionnelles, puis uniquement 1 biopsie de type « shave » et finalement 5 cas non précisés.

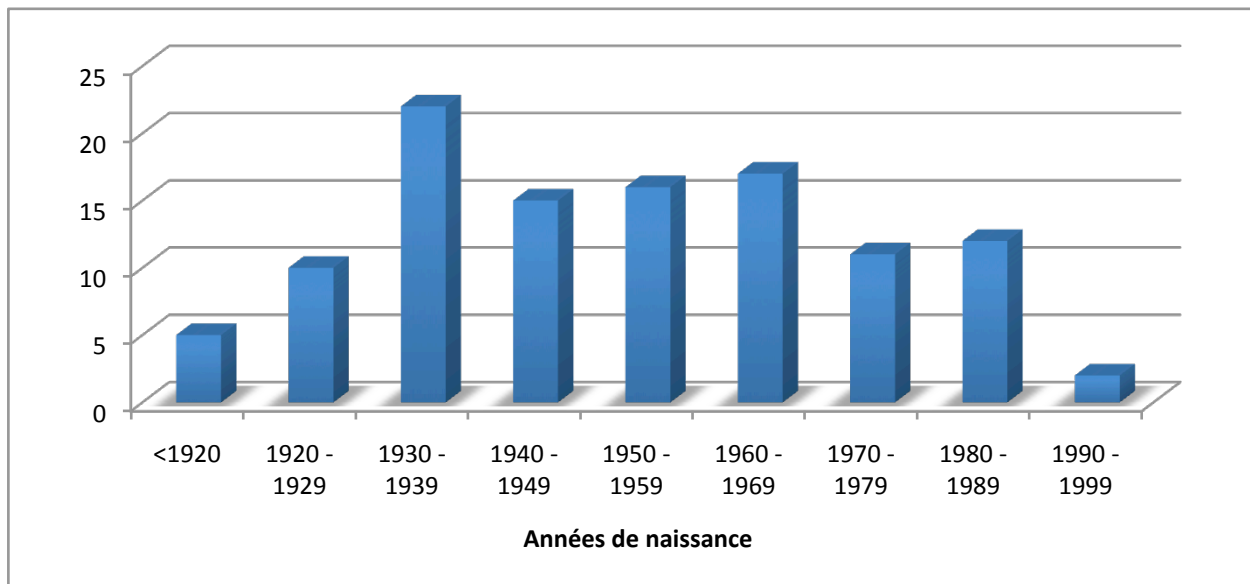
La **localisation de la biopsie** a été située majoritairement aux membres inférieurs : jambe/cuisse/mollet/genou pour 75 cas (68%), et au niveau pied/cheville pour 18 biopsies (16%) ; par ailleurs, 7 biopsies ont été réalisées au niveau des bras, 4 à la fesse, 3 dans le flanc, 1 abdominale, 1 tronculaire, et la biopsie n'a pas été précisée pour 1 cas.

Pour ce qui concerne **l'immunofluorescence cutanée** (IFI – immunofluorescence indirecte), elle a été effectuée dans 90 cas sur les 110 biopsies considérées. Elle n'a donc pas été effectuée dans 20 cas. La grande majorité de ces IFI se sont révélées positives (90%) puisque seules 9 IFI sont négatives. Les marquages immunologiques ont identifié la présence de C3 dans 76 cas, d'IgA dans 55 cas, d'IgM dans 39 cas, et finalement d'IgG dans 10 cas.

### Données cliniques

A partir de ces 110 cas de vasculites, j'ai revu toutes les histoires cliniques y relatives. Parmi ces 110 vasculites, 58 cas concernent des femmes et 52 des hommes. Les années de naissances des patients varient beaucoup (cf. figure 8) : 22 patients sont nés entre 1930 et 1939, 17 sont nés entre 1960 et 1969, 15 entre 1940 et 1948, 15 entre 1950 et 1959, 12 entre 1980 et 1989, 11 entre 1970 et 1979, 10 entre 1920 et 1929, 5 avant 1920 et 2 entre 1990 et 1999.

**Figure 8 : répartition par tranches d'âge des 110 cas de vasculites** (79 cas de vasculites leucocytoclasiques, 20 cas de vasculites subaiguës et 32 cas de vasculites non spécifiques).

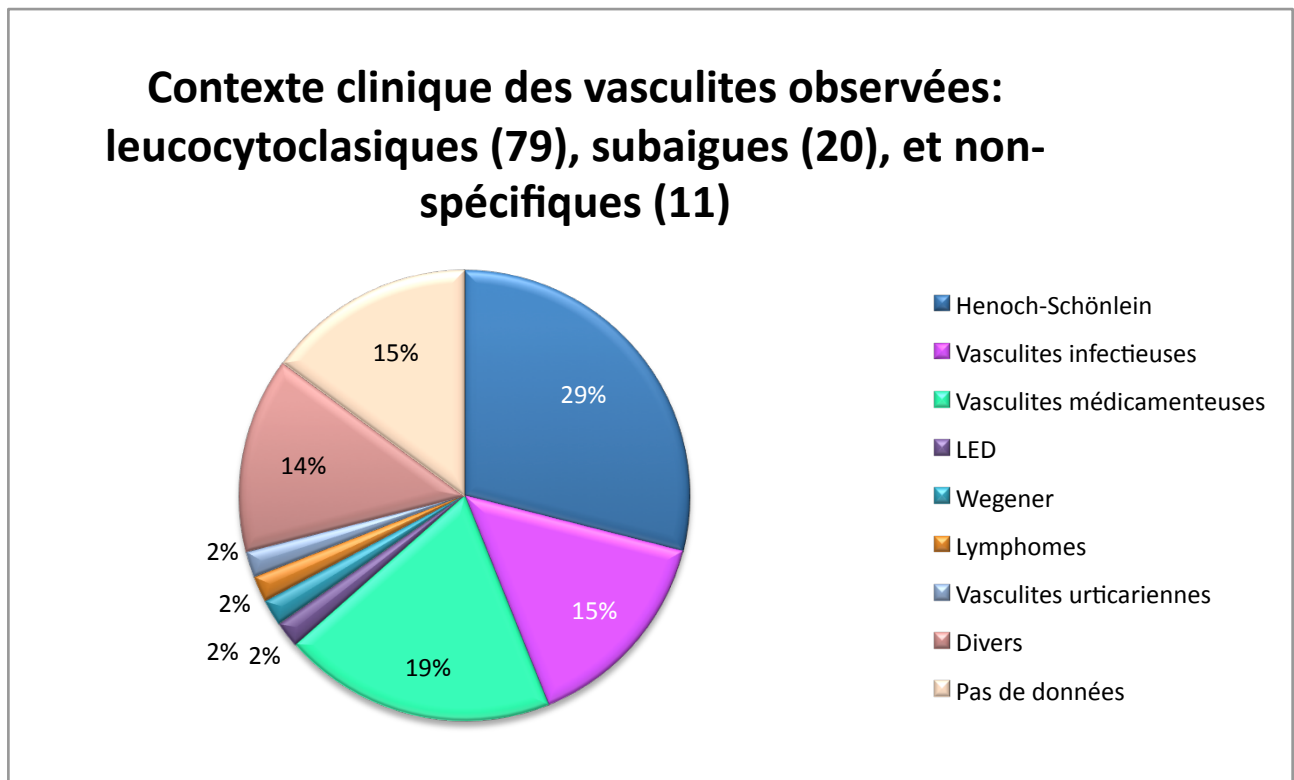


La figure 9 illustre toutes les pathologies associées, parmi lesquelles on retrouve souvent des maladies systémiques inflammatoires : syndrome de **Henoch-Schönlein** dans 31 des cas, 21 cas de vasculites sont d'origine **médicamenteuse** et 16 d'origine **infectieuse**. On retrouve aussi 2 cas de lupus érythémateux systémiques (LES), 2 granulomatoses de Wegener, 2 lymphomes, 2 cas de vasculite urticarienne, 2 vasculites subaiguës idiopathiques, 1 angéite granulomateuse, 1 maladie de Still, 1 sclérodermie,



1 cryoglobulinémie, 1 cas de maladie de Sjögren, 1 artérite de Horton, 1 polyarthrite rhumatoïde, 1 maladie de Crohn, 1 syndrome vasospastique, 1 *pyoderma gangrenosum*, 1 vasculite post-greffe, 1 syndrome d'activation macrophagique. Pour 20 de ces 110 cas, le contexte clinique n'a pu être retrouvé pour cause de diagnostic peu clair ou de dossier manquant.

**Figure 9 : répartition des diagnostics cliniques identifiés sur la base des 110 cas de vasculites cutanées étudiés en détail dans le cadre de ce travail de maîtrise.**



L'accès aux dossiers médicaux via Archimède m'a permis de retracer l'évolution clinique des 90 cas parmi les 110 cas susmentionnés, puisque l'information était malheureusement lacunaire pour 20 d'entre eux, soit en raison de conclusions cliniques peu claires, soit par manque de dossier. Cela étant, j'ai pu analyser – outre le diagnostic final de sortie illustré dans la figure 9 – un certain nombre de paramètres biologiques visant à démontrer la participation systémique de ces vasculites cutanées.

Dès lors, les premiers paramètres sur lesquels je me suis concentrée pour attester de la présence d'un syndrome inflammatoire ont été la **vitesse de sédimentation (VS)** et la **C-reactive protein (CRP)**. Sur la base d'une pratique courante en immunologie, j'ai estimé que la VS était « pathologiquement » élevée quand elle s'élevait au-dessus d'une valeur

exprimée par « âge/2 », afin de tenir compte de l'élévation physiologique de la VS avec l'âge (en effet, la limite de normalité pour le laboratoire est fixée uniformément à une valeur <20 mm/heure, et ne tient donc pas compte de cet élément). Par contre, moins sensible aux aspects de l'âge, la CRP a été considérée comme pathologique dès son élévation au-dessus du seuil exprimé par le laboratoire, à savoir >10 mg/l.

Si l'on prend les paramètres dans le détail, la VS est élevée dans 35 cas, normale dans 29 cas, et n'a pas été mesurée dans 46 cas. La CRP est élevée dans 24 cas, normale dans 58 cas, et n'a pas été mesurée dans 28 cas. Ainsi, si l'on combine les deux paramètres pour les 110 cas considérés, on retrouve un syndrome inflammatoire pour 25 cas (19%); il est par contre absent dans 61 cas, et pour les 24 cas restants aucune conclusion n'était possible.

Les **anticorps antinucléaires** (ANAs) ont comme seuil limite de positivité la dilution de 1/80 au laboratoire de diagnostic d'immunologie et allergie (LIA) du CHUV; ils ont été mesurés dans 58 cas : 24 se sont révélés positifs, 34 négatifs. Parmi les patients avec ANAs positifs, 5 avaient une valeur de 1/80, 6 de 1/160, 5 de 1, 1 de 1/320, 2 de 1/2560, 1 de 1/5120, 2 de 1/10240, et aucune donnée n'était retrouvée dans 7 cas. L'analyse des spécificités (anti-dsDNA, anti-nucléoprotéines, etc.) a finalement été abandonnée en raison d'une très grande variabilité de la présence de ces anticorps, et d'une trop grande dispersion (manque de significativité).

Les anticorps **anti-cytoplasme des neutrophiles** (ANCA) sont considérés comme positifs par le LIA à partir de la dilution de 1/20. Leur recherche a été effectuée dans 59 cas : 8 se sont révélés positifs, et 51 négatifs. Parmi les patients avec ANCA positifs, 4 avaient une valeur de 1/40, 1 de 1/640, 1 de 1/10240; cependant, la valeur précise n'a pu être retrouvée dans 2 cas. Comme pour les ANAs (cf. ci-dessus), la spécificité des anticorps de type ANCA (anti-PR3, anti-MPO) n'a pas été retenue dans cette analyse, compte tenu du très faible nombre de cas positifs.

Le **facteur rhumatoïde** (FR), dont le seuil limite de normalité au LIA est fixé à 20 unités (N : <20U), a été recherché dans 42 cas. Il ne s'est révélé positif que pour 5 cas. Les valeurs retrouvées étaient respectivement de 28U, 89U, 237U, 353U, et 1'800U. Cette dernière valeur a par la suite au cours de la maladie augmenté jusqu'à 3'500U.

Les **facteurs du complément C3/C4** (seuil limite du C3 au LIA : 0.75-1.4; seuil limite du C4 au LIA : 0.10-0.34) ont été mesurés dans le sérum de 33 patients. Sur ces 33 cas, les valeurs étaient normales dans 24 cas, dans 1 cas le C4 seul était diminué, dans 5 cas le C3 seul était augmenté et dans 3 cas le C3 et le C4 étaient tous deux diminués. Ils n'ont pas été mesurés dans 61 cas et on n'a pas retrouvé de dossier dans 16 cas.

## **DISCUSSION**

Les vasculites systémiques sont des atteintes inflammatoires des vaisseaux, dont les complications multiples et diverses peuvent être extrêmement sévères, et dont le spectre de présentation est particulièrement large, ce qui rend évidemment le diagnostic complexe. Ainsi, afin de faciliter la démarche diagnostique, il est précieux de pouvoir recourir à des critères qui permettent de retenir l'une ou l'autre pathologie, ce qui a une incidence cruciale pour le choix du traitement et l'évaluation du pronostic.

Outre les éléments cliniques qui dépendent toujours du soin et de la compétence du clinicien, le choix des investigations complémentaires dépend en majeure partie de leur rendement. Mon travail de maîtrise s'est donc fixé comme but – à partir de patients dont le diagnostic histopathologique de vasculite était notre *gold standard* – d'analyser divers paramètres tels que l'âge, le sexe, le contexte clinique, la présence d'un syndrome inflammatoire, la CRP, la VS, les ANAs, les ANCAs, le facteur rhumatoïde, le complément, et de les corrélés avec le diagnostic histologique en tenant compte du type de biopsie effectué et du résultat de l'immunofluorescence.

Tout d'abord, si l'on se concentre sur **l'âge** de la population dont sont issus les 110 cas de vasculites cutanées de ce travail, on observe qu'un peu moins de 2/3 des cas se retrouvent nés entre 1930 à 1969. La moyenne d'âge lors de la biopsie est de 57.6 ans. Il s'agit de 70 cas, soit 63,6% des 110 vasculites totales. 53 de ces cas sont des vasculites leucocytoclasiques, 9 sont des vasculites subaiguës, et 8 sont des vasculites non spécifiques (vasculites compatibles). On peut donc en conclure que les vasculites cutanées sont des problèmes de l'âge adulte, quand bien même la dispersion des âges est grande (cf. figure 8). En effet, aucune biopsie ne provenait de patient né au-delà de l'année 1999. Il faut cependant garder à l'esprit que les biopsies cutanées ne se font chez l'enfant ou le jeune adulte que dans des situations où le risque/bénéfice d'une tel geste penche nettement en faveur du bénéfice !

Comme déjà mentionné, la **localisation de la biopsie** a été située majoritairement aux membres inférieurs : jambe/cuisse/mollet/genou pour 75 cas (68%), et au niveau pied/cheville pour 18 biopsies (16%). Cela paraît assez évident compte tenu du mécanisme des lésions de purpura : influence indiscutable de l'orthostatisme. C'est un élément que l'on retrouve dans la majorité des papiers, comme dans l'étude de Gupta [4] où les sites de biopsie les plus communs restent les jambes et les chevilles. Russell et al. [5] citent également les fesses en tant que région fréquemment impliquée, ainsi que les zones de pression et de frictions (bretelles, ceinture, ou élastique des chaussettes). Les lésions purpuriques seules ne sont cependant pas suffisantes au diagnostic. La biopsie devra être effectuée dans la mesure du possible. Il est à noter que les résultats histologiques sont dépendants du moment auquel la biopsie est effectuée. L'histopathologie de la vasculite leucocytoclasique est dynamique et progresse selon la localisation et le timing. Russell propose idéalement la biopsie dans un délai qui se situe entre 18h et 48h après l'apparition des lésions. Passé 48h, les lésions inflammatoires seront nettement moins spécifiques et parfois déjà en voie de guérison. La profondeur des vaisseaux impliqués est aussi d'importance. En effet d'après Sanchez et Su [6], les vasculites s'étendant dans le derme

profond auraient une tendance à s'inscrire dans un contexte systémique. Il est dès lors recommandé d'effectuer une biopsie de type « incisionnel ».

**L'immunofluorescence** est parfois préférée à la biopsie cutanée, tout au moins en ce qui concerne son interprétation. Russell et al. [5] l'expliquent par les difficultés susmentionnées à identifier la lésion au moment idéal. Les complexes immuns sont vus très précocement, mais peuvent disparaître dès 48h après l'apparition des lésions. Contrairement à l'importance de la profondeur, pour la biopsie elle-même, en vue de l'identification des vaisseaux impliqués, la profondeur à laquelle se trouvent les dépôts d'anticorps n'est pas significative et ne corrèle pas avec la sévérité du pronostic de la vasculite.

**L'analyse des cas cliniques** a représenté une grande part de mon travail : en effet, la corrélation entre biopsie cutanée et diagnostic clinique devait me permettre de répondre à l'objectif principal de mon étude, à savoir : « **L'histopathologie cutanée apporte-t-elle une aide dans l'évaluation de la cause des vasculites systémiques ?** ». Ainsi, parmi les **53 cas de vasculites leucocytoclasiques** on trouve 18 cas de purpura de Henoch-Schönlein, 17 vasculites médicamenteuses, 3 vasculites infectieuses, 2 vasculites urticariennes, 1 angéite granulomateuse, 1 cryoglobulinémie, 1 syndrome paranéoplasique, 1 syndrome de Sjögren, 1 maladie de Still. On ne retrouve pas de données dans 8 cas. Parmi les **9 vasculites subaiguës** on trouve 2 Henoch-Schönlein, 1 maladie de Horton, 1 maladie de Crohn, 1 ulcère post-greffe, 1 syndrome d'activation macrophagique. Dans 3 cas, le diagnostic est peu clair ou tout simplement absent. Enfin, parmi les **8 cas de vasculites non-spécifiques**, on trouve 4 cas de vasculite infectieuse, 2 lymphomes, 1 Henoch-Schönlein, et 1 cas de syndrome du vasospasme (vasculite livédoïde).

Les 70 cas tout confondus nous donnent donc une majorité de 21 Henoch-Schönlein, 17 vasculites médicamenteuses, 7 vasculites infectieuses, 2 lymphomes, 2 vasculites urticariennes, 1 syndrome du vasospasme, 1 ulcère post-greffe, 1 maladie de Crohn, 1 maladie de Horton, 1 syndrome d'activation macrophagique, 1 syndrome paranéoplasique, 1 cas d'angéite granulomateuse, 1 maladie de Still, 1 Sjögren, 1 cryoglobulinémie. Dans 11 cas, les données n'ont pas été retrouvées ou sont peu claires.

De ces nombreux chiffres, on peut tirer une première réponse à ma question (« L'histopathologie cutanée apporte-t-elle une aide dans l'évaluation de la cause des vasculites systémiques ? ») : **la biopsie cutanée** n'est certainement pas un bon examen de dépistage, mais par contre un **bon examen de confirmation** ! Cette conclusion peut être tirée du fait que la proportion de vasculites (176 cas (2.1%) sur les 8537 biopsies pratiquées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2010) portant sur l'ensemble des biopsies analysées par le laboratoire de dermatopathologie est très faible, rendant donc faible aussi la probabilité de détecter une vasculite hors contextes clinique et paraclinique. Ainsi, même si les chiffres sont difficiles à obtenir sur une cohorte n'ayant pas été étudiée de manière prospective, on peut tout de même postuler que la sensibilité de cet examen est bien inférieure à sa spécificité, d'où l'intérêt comme examen de confirmation.

Comme mentionné ci-dessus, l'histopathologie possède une relativement haute spécificité pour le diagnostic de vasculite. L'utilité de la biopsie comme élément de confirmation du

diagnostic est l'objet de l'article de Gupta [4], basé sur une étude de cohorte de 50 patients ayant tous un diagnostic clinique de vasculite cutanée, le purpura palpable étant la présentation cutanée la plus communément retrouvée. Leurs résultats d'histopathologie confirment ceux retrouvés dans le présent travail, à savoir une majorité de 34 patients atteints de vasculites leucocytoclasiques (68%), 6 vasculites lymphocytaires (12%) et 1 cas de PLEVA (*pytiriasis lichenoides et varioliformis acuta*). Chez 9 patients, aucun critère de vasculite n'a été identifié. Toujours de manière similaire à nos résultats, Gupta rapporte dans son étude [4] un pourcentage de 50% de patients avec une anamnèse de prise médicamenteuse immédiatement antérieure à l'apparition des lésions, cause de vasculite significative chez nous aussi, avec 19% de cas. Bien que mon travail n'ait pas eu comme objectif de répertorier tous les médicaments spécifiquement pris par nos patients, il est intéressant de relever la revue de Samel et al. [7], mettant bien en avant les médicaments les plus souvent responsables des vasculites médicamenteuses : pénicillines, céphalosporines, sulfonamides (y compris les différents diurétiques de l'anse et les thiazidiques), phénytoïne et allopurinol.

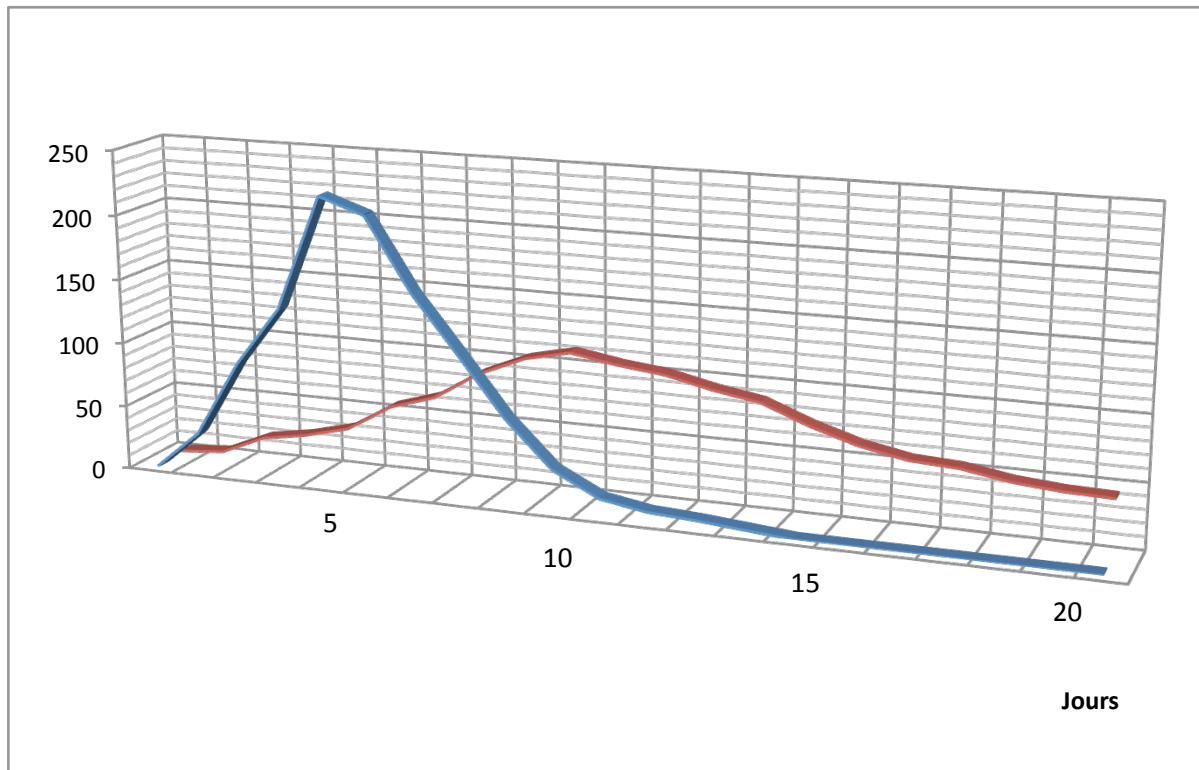
Si l'on s'attache maintenant **aux diagnostics précis obtenus par l'analyse des dossiers sur Archimède** (cf. figure 9), on peut observer par exemple que, parmi les **14 cas de patients nés entre 1980 et 1999**, 10 sont atteints de vasculites leucocytoclasiques, 4 de vasculites subaiguës. On n'observe aucun cas de vasculite non spécifique. Digne d'intérêt est le contexte clinique: 5 cas de purpuras de Henoch-Schönlein (HSP), 4 vasculites infectieuses, 1 seul cas de granulomatose de Wegener et 1 lupus érythémateux systémique (LES) ; pour 3 dossiers, les données n'ont pu être retrouvées. On observe donc une majorité de purpura de Henoch-Schönlein. Comme le note Cahill dans son article fait de vignettes cliniques [8], face à un purpura palpable non thrombopénique (la mesure plaquettaire doit alors être effectuée de routine), présentation cutanée commune chez le praticien, il faut toujours penser à un HSP. Pour distinguer un HSP d'une autre vasculite, 2 biopsies cutanées sont nécessaires, l'une de routine pour la coloration à l'hématoxyline/éosine (HE) pour confirmer le diagnostic de vasculite, et l'autre pour l'immunofluorescence indirecte (IFI), élément capital et quasiment pathognomonique de diagnostic en présence d'IgA.

D'après l'article de Russel et al. [5], les causes infectieuses associées aux vasculites leucocytoclasiques sont l'hépatite B, l'hépatite C et le HIV pour les virus, et pour les bactéries le streptocoque, le staphylocoque, chlamydia, et les mycobactéries ; candida spp. et divers protozoaires sont rarement retrouvés.

Dernier versant important de mon travail de maîtrise : **l'analyse des paramètres de laboratoire** chez les 90 patients extensivement étudiés dans le cadre d'une vasculite cutanée avérée. Découlant de la méthode que je me suis fixée, j'ai débuté cette analyse par l'identification d'un éventuel **syndrome inflammatoire**, propre à témoigner de la présence d'une participation systémique à l'atteinte cutanée. Premier paramètre retenu, la **VS** est élevée dans 54,7% des cas contre 20% (10 patients sur 50) dans l'étude de Gupta [4] ; autre paramètre signant une inflammation, la **CRP** est élevée dans 29,3% des cas. Par combinaison des paramètres, je peux retenir un syndrome inflammatoire dans 29% des cas. Toutefois, si l'on se réfère à la cinétique de la VS par rapport à la CRP (cf. figure 10), on peut considérer que la VS reflète mieux la présence d'un phénomène inflammatoire

subaigu voire chronique que la CRP. De la sorte, je pense que l'on peut attester du fait que plus de la moitié (54.7%) de nos 90 patients avait, en plus d'une atteinte inflammatoire cutanée, une inflammation systémique. Il est à signaler qu'un paramètre biologique plus moderne - la **procalcitonine** - n'a que rarement été utilisée dans les cas étudiés dans ce travail, et que son rendement dans les vasculites que peu été étudié dans la littérature...

**Figure 10** : cinétique plasmatique de la **CRP** (en bleu, unités en mg/l) et de la **VS** (en rouge, unités en mm/h) lors d'un événement infectieux aigu, par exemple.



Une élévation des **ANAs** et des **ANCAs** est observée chez respectivement 21,8% et 7,3% des cas, tandis que Gupta l'observe dans respectivement 6% (3 patients sur 50) et 2% (1 patient sur 50) des cas. Nos 2 cas présentant des valeurs **d'ANAs** de 1/10'240 étaient un LES et une vasculite d'origine indéterminée, avec diagnostic différentiel partagé entre un syndrome paranéoplasique versus un CREST. Les 2 cas de 1/2'560 étaient un Henoch-Schönlein et un LES. Le cas dont le titre d'ANAs s'élevait à 1/5'120 était une maladie de Sjögren. On voit donc que les atteintes cutanées de type vasculite s'inscrivent volontiers dans un contexte de maladie auto-immune. Ainsi, si le dosage des ANAs n'est qu'assez rarement corrélé avec les vasculites cutanées (21.8%, i.e. environ 1 cas sur 5), leur élévation est proportionnellement liée à la présence de maladies inflammatoires de type auto-immun, ce qui aidera au diagnostic clinique et à l'interprétation du résultat de la dermatopathologie.

Il en va un peu de même avec les **ANCAs**, mais de manière encore plus occasionnelle. Dans notre série, parmi les 59 cas où les ANCAs ont été demandés, seuls 8 cas étaient positifs, et parmi ceux-ci, deux avec un titre élevé : le cas avec la valeur de 1/10'240 s'est révélé de manière assez logique être une granulomatose de Wegener, alors que celui avec la valeur de 1/640 était une vasculite subaiguë. Chez Gupta [4] on retrouve 1 seul cas sur les 50 suivis prospectivement qui avait des c-ANCAs positifs.

Le **facteur rhumatoïde** s'est révélé 5 fois positif sur les 42 échantillons analysés, soit 11,9%. Gupta l'a observé dans 6% des cas (3 patients sur 50). Le cas ayant pour valeur 1'800 U était une vasculite d'origine infectieuse (sepsis sévère sur rickettsiose), celui avec la valeur de 353 U était un Sjögren, celui avec la valeur de 237 U était une vasculite d'origine infectieuse, celui avec la valeur de 89 U était une vasculite subaiguë.

Finalement, on aurait pu s'attendre à un **abaissement** de la valeur des **facteurs du complément C3/C4** dans des situations où leur consommation est augmentée par des complexes immuns (e.g. problème infectieux ou problème immunologique ; à ce propos, remarquons tout de même que dans 3 cas le C3 et le C4 étaient tous deux diminués ; il s'agissait de 2 LES et d'un lymphome), ou à une **augmentation** dans un contexte inflammatoire. Sur les 33 cas où le dosage a été pratiqué, les valeurs étaient normales dans 24 cas, le C4 seul était diminué dans 1 cas (vasculite infectieuse), le C3 seul était augmenté dans 5 cas (2 vasculites médicamenteuses, une vasculite infectieuse, une granulomatose de Wegener) et aucune donnée dans un cas. Ainsi, on peut dire que le dosage des facteurs du complément peut donner une petite information sur le mécanisme de la vasculite, notamment lorsque l'on évoque une maladie à complexes immuns, qu'elle soit d'origine auto-immune (LES, syndrome de Sjögren), médicamenteuse (maladie sérique, notamment) ou infectieuse. Toutefois, le rendement de ce dosage est bas, puisqu'il se serait avéré utile dans notre série que pour 4 cas (1 cas avec diminution isolée du C4, et 3 cas avec diminution combinée du C3 et du C4) sur les 33 effectués, donc près de 12% des cas...

## CONCLUSIONS

Mon désir dans le choix de ce **travail de maîtrise** était d'approcher deux spécialités qui me tiennent à cœur, **l'immunologie** et la **dermatologie**. Ainsi, cette opportunité de revoir les cas de vasculite identifiés par le laboratoire de dermatopathologie entre janvier 2006 et fin décembre 2010 représentait pour moi une belle occasion de rapprocher ces deux intérêts. De plus, cela me permettait de ne pas me cantonner uniquement à l'aspect clinique de ces maladies, mais d'aborder des éléments histopathologiques extrêmement pointus et précis de la dermatologie. L'ampleur souhaitée pour un tel travail et le temps mis à disposition m'ont également permis de faire une revue extensive et systématique **des vasculites cutanées et systémiques**, propre à satisfaire mon intérêt pour l'immunologie !

De cette analyse détaillée, je peux maintenant répondre à certaines questions dont j'avais fait les objectifs de mon travail (cf. page 4) :

- Y a-t-il une corrélation entre l'aspect histopathologique et le diagnostic clinique ?
- Un diagnostic histopathologique de vasculite représente-t-il une aide pour la prise en charge clinique ?
- Existe-t-il une corrélation entre des marqueurs biologiques et des caractéristiques histopathologiques ?
- Le type de biopsie (*shave biopsy*, *punch biopsy*, biopsie incisionnelle, etc.) influence-t-il la qualité du diagnostic histopathologique ?

Si l'on doit répondre par la **négative** à la plupart de ces assertions, on peut tout de même tirer quelques **conclusions notables** à ce travail : en effet, l'utilité de la biopsie cutanée n'est nullement remise en question dans le contexte d'un purpura, mais elle s'appuie largement sur des aspects cliniques et biologiques, comme **examen de confirmation** ! On constate en effet que l'histopathologie des vasculites cutanées est trop peu spécifique pour être directement corrélée à un diagnostic précis, mais ses caractéristiques peuvent apporter des éléments déterminants quant à l'atteinte inflammatoire des vaisseaux cutanés (souvent seuls vaisseaux à pouvoir être biopsiés facilement !) et sur la sévérité de l'atteinte vasculaire, ce qui va aider ensuite au choix de la thérapie !



De même en ce qui concerne le **laboratoire** : on a pu constater de grandes divergences entre les aspects histopathologiques et la présence ou l'absence de certains marqueurs biologiques. Cela tient certainement au fait de la grande diversité des pathologies inflammatoires propres à induire des lésions vasculaires cutanées, ainsi qu'à la grande diversité des atteintes d'organes, qui peuvent parfois se limiter à la peau (avec peu de répercussions systémiques), ou alors atteindre de multiples organes.

**Mon travail a ceci d'original** qu'il investit de manière complète, sur un laps de temps déterminé, la base de données dermatopathologique d'un hôpital universitaire, ce que l'on ne trouve pas si souvent dans la littérature actuelle. De plus, grâce à certains outils modernes (comme l'accès au dossier informatisé des patients, par exemple), j'ai pu effectuer des corrélations clinico-pathologiques de manière relativement aisée. Mon travail comporte néanmoins certaines **faiblesses**, puisqu'il s'agit essentiellement d'une **étude rétrospective** portant sur une pathologie rare - au vu des résultats - que sont les vasculites cutanées. Pour remédier à cela, il faudrait vraiment envisager une étude **prospective** de tous les cas cliniques ou dermatologiques de vasculite permettant alors d'obtenir tous les paramètres cliniques et biologiques intéressants en vue d'une analyse comparative détaillée et précise. Peut-être un de mes objectifs pour le futur !?!...

Au final, pour toutes les raisons évoquées préalablement, je peux maintenant vraiment dire que : « **L'histopathologie cutanée apporte une aide substantielle à la prise en charge des vasculites systémiques !!!** »

## **BIBLIOGRAPHIE**

### **ARTICLES**

- 1) Lapointe AK, Leimgruber A, Spertini F, Künzle N, Laffitte E, Bart PA. **Vasculites cutanées : leurs implications en immunologie clinique.** *Médecine et Hygiène* 2004;62(2471):430-436.
- 2) Zuber JP, Deruaz C, Lobrinus JA, Waeber G, Bart PA. **Periarteritis nodosa and hepatitis C : a fortuitous association?** *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* 2003;92(41):1717-25.
- 3) Mirjan M. van Timmeren & Peter Heeringa. **Pathogenesis of ANCA-associated Vasculitis: Recent Insights from Animal Models.** *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(1):8-14.
- 4) Gupta S, Handa S, Kanwar AJ, Radotra BD, Minz RW. **Cutaneous vasculitides : Clinico-pathological correlation.** *Indian J Derm Venereol Leprol* 2009;75:356-62.
- 5) Russel JP, Gibson LE. **Primary cutaneous small vessel vasculitis : approach to diagnosis and treatment.** *International Journal of Dermatology* 2006 ; 45, 3-13.
- 6) Sanchez N, Van Hale HM, Su WP. **Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis: report of findings of 101 cases.** *Arch Dermatol* 1985;121:220-224.
- 7) Samel AD. **Drug eruptions.** Up to date 2012.
- 8) Cahill J, Sinclair R. **Cutaneous manifestations of systemic disease.** *Australian Family Physician* Vol.34, No. 5, May 2005 ; 335-340.

### **AUTRES ARTICLES SIGNIFICATIFS**

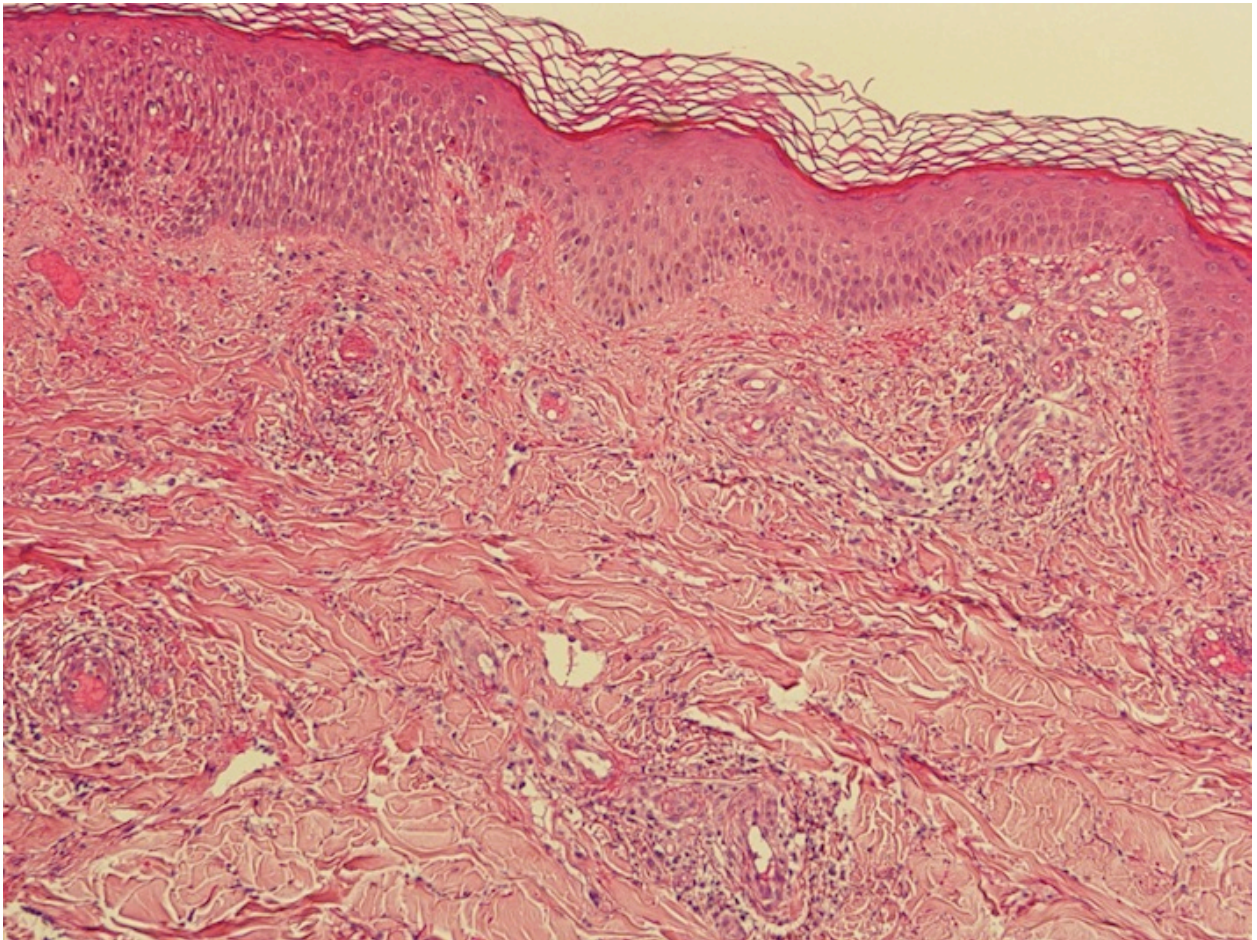
- 9) Fett N. **Evaluation of adults with cutaneous lesions of vasculitis.** Up to date 2012.
- 10) Hunder GG. **Classification of and approach to the vasculitides in adults.** Up to date 2012.
- 11) Carlson JA. **The histological assessment of cutaneous vasculitis.** Blackwell Publishing Ltd. *Histopathology* 2010;56:3-23.
- 12) Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Servitje O, Condom E, Peyri J. **Prognostic factors in Leucocytoclastic Vasculitis. A Clinicopathologic Study of 160 Patients.** *Arch Dermatol* 1998;134:309-315.
- 13) Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. **Cutaneous vasculitis : diagnosis and management.** 2006 Elsevier Inc. *Clinics in Dermatology* (2006);24:414-429.
- 14) Kawakami T. **New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis.** *Journal of Dermatology* 2010; 37: 113-124.

### **LIVRES**

- 1) **Weedon's Skin Pathology.** 3<sup>rd</sup> Edition. Churchill & Livingstone.
- 2) Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy, GF, Xu X. **Lever's Histopathology of the Skin,** 10<sup>th</sup> Edition, 2008, pp 205-225.
- 3) Barnhill R, Crowson AN, Magro C, Piepkorn MW. **Dermatopathology,** 3<sup>rd</sup> Ed, 2010.
- 4) Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. **Dermatology,** 2<sup>nd</sup> Edition. Mosby Elsevier.

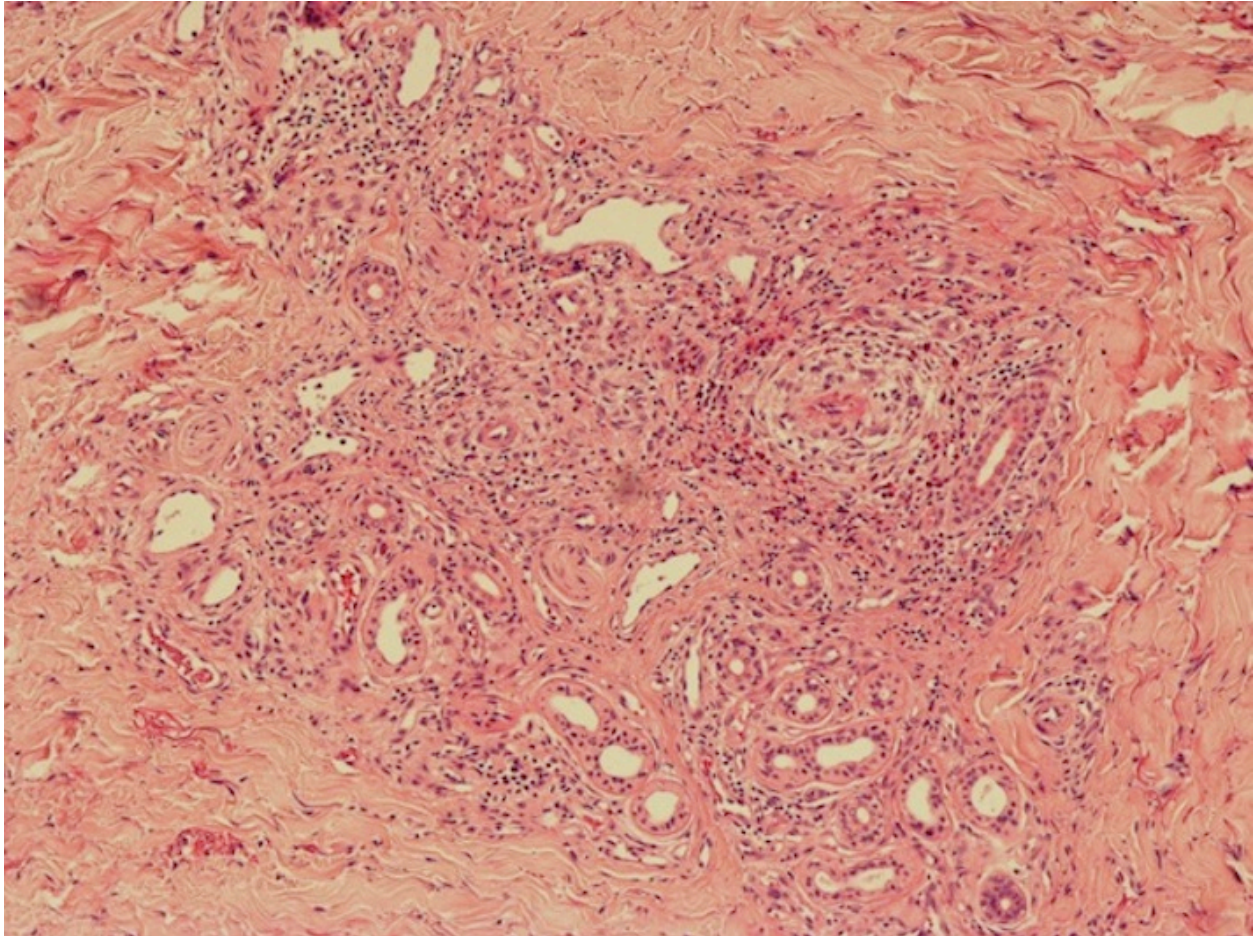
## **ILLUSTRATIONS**

**Illustration 1 : Vasculite leucocytoclasique (HE 100x).** Inflammation dans la paroi et autour des vaisseaux du derme avec poussières de granulocytes nucléaires (leucocytoclasie) autour des vaisseaux. Un exsudat de fibrine est observé à l'intérieur et autour des vaisseaux.

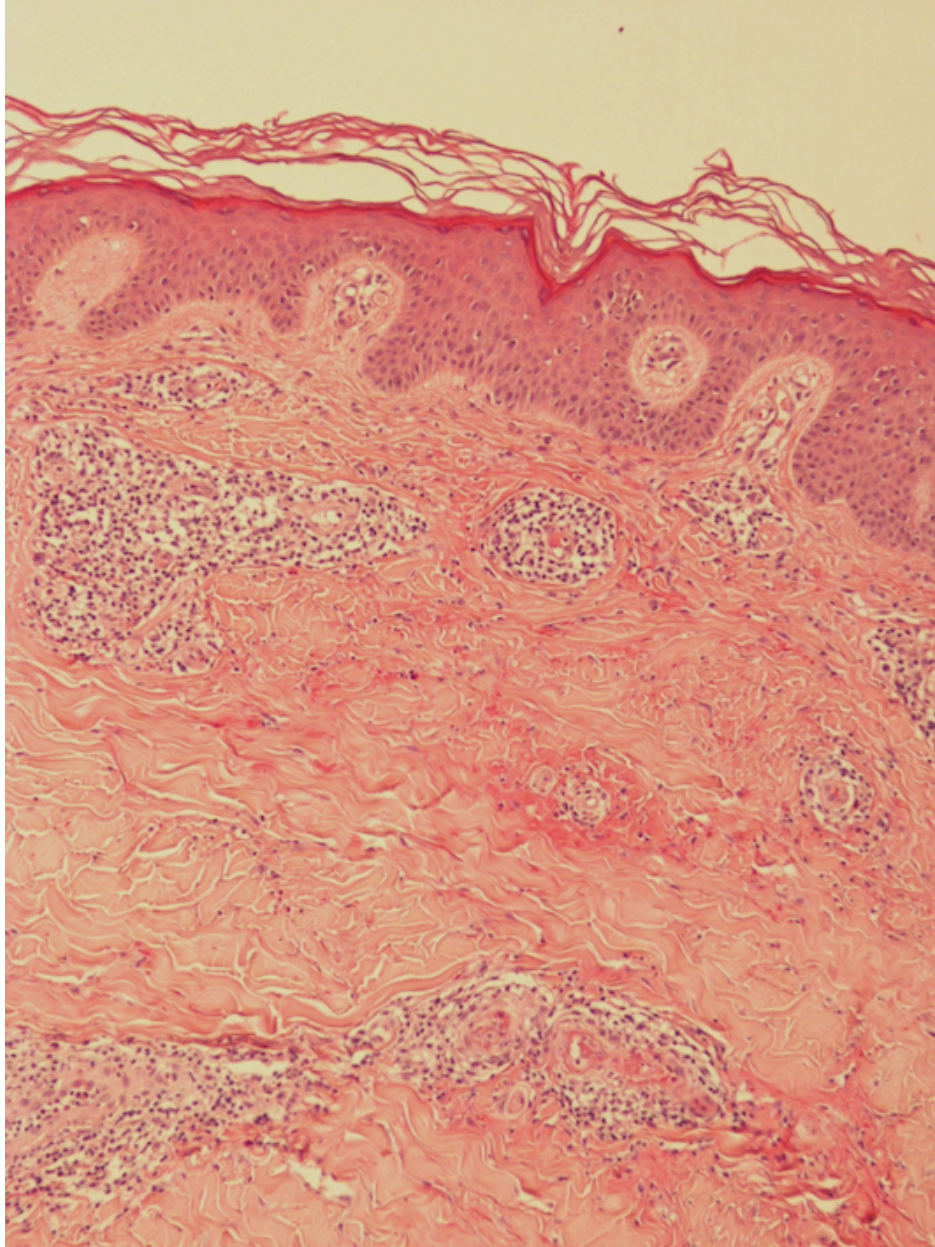




**Illustration 2 : Vasculite éosinophile (HE 100x).** Inflammation aiguë avec nombreux éosinophiles dans la paroi et autour des vaisseaux dermiques. Exsudat focal de fibrine.



**Illustration 3 : Vasculite lymphocytaire (HE 100x).** Inflammation lymphocytaire périvasculaire autour et dans la paroi des vaisseaux du derme superficiel et moyen. Discrets dépôts de fibrine dans les vaisseaux exsudats de fibrine focaux.

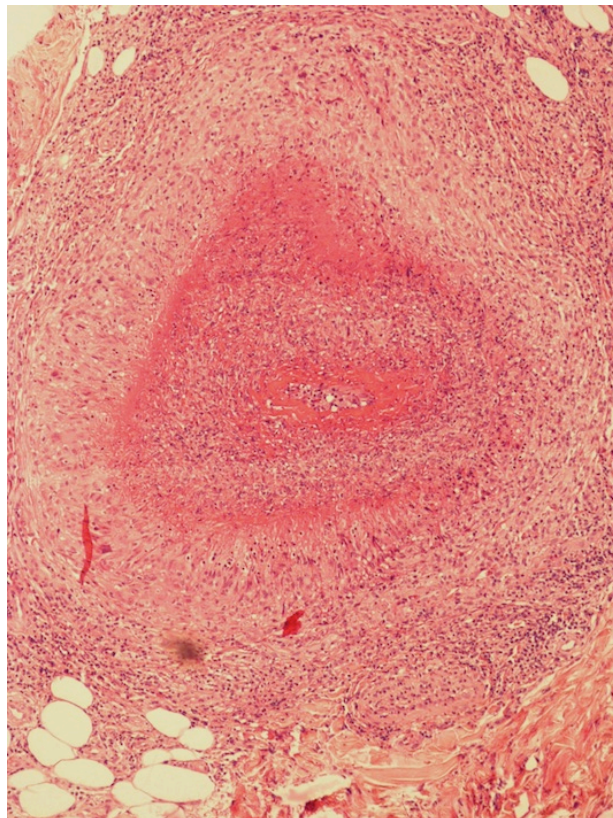
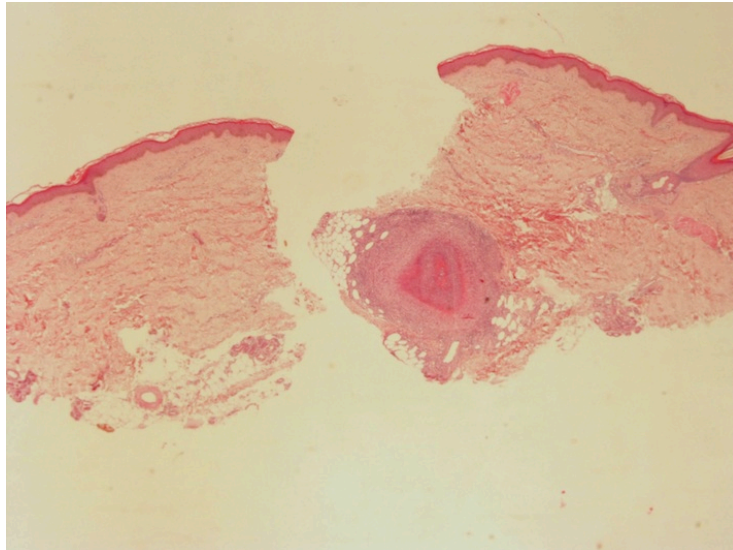




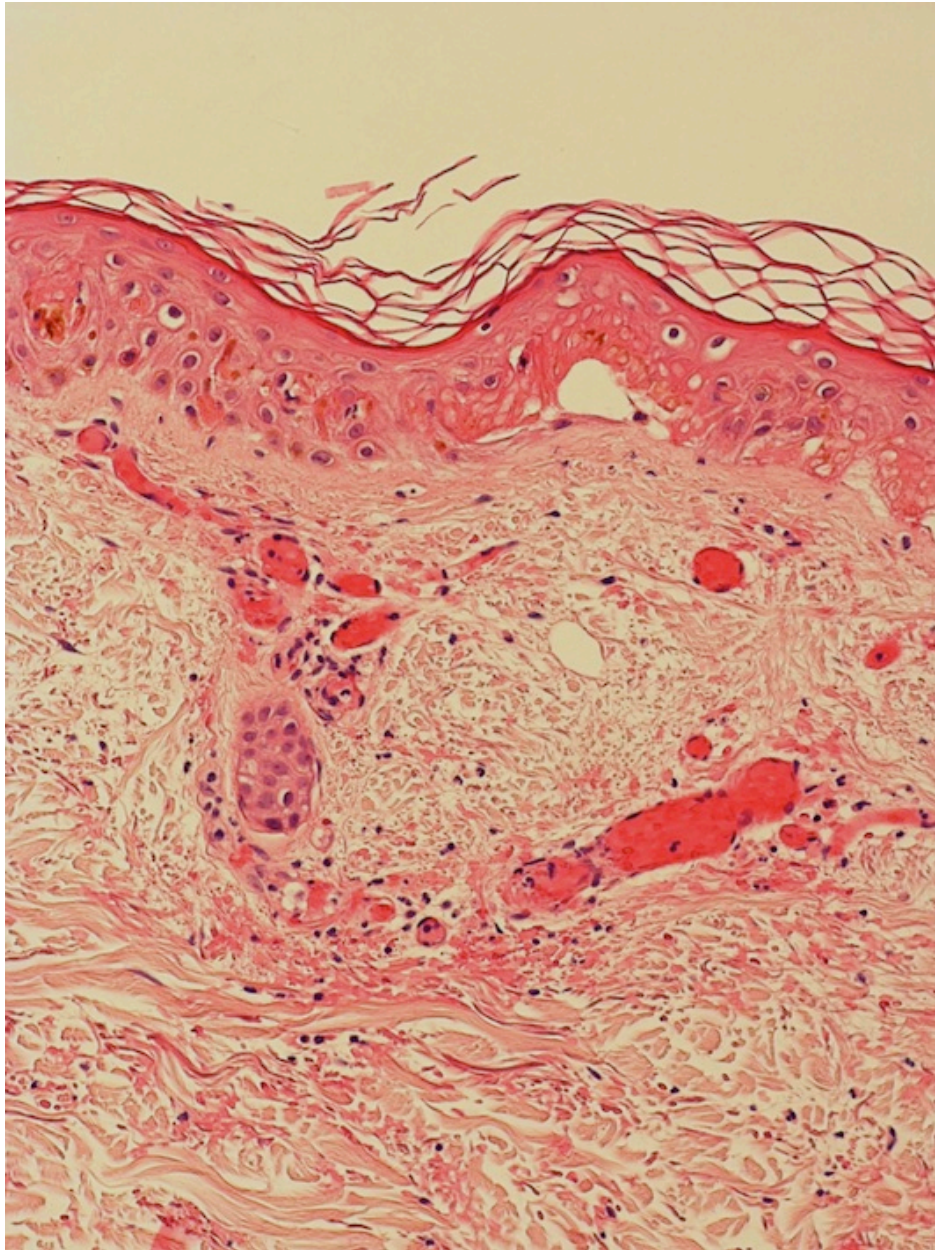
**Illustration 4 : Vasculite nécrosante – PAN.**

En haut (HE 20x) : Inflammation chronique autour et dans la paroi d'une artériole du derme profond.

En bas (détail) (HE 100x) : Occlusion de la lumière du vaisseau par une prolifération fibro-inflammatoire de l'intima.

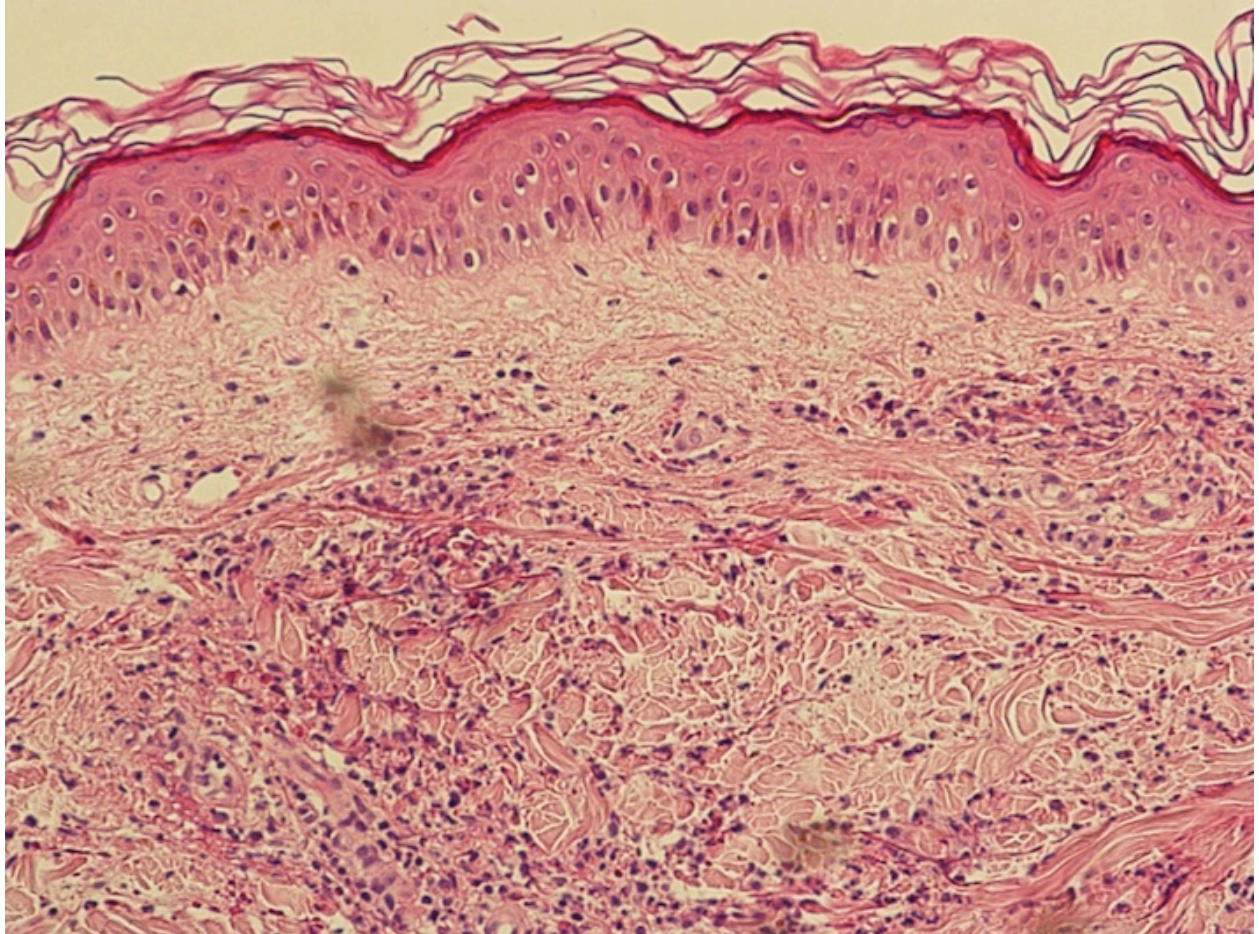


**Illustration 5 : Vasculite livédoïde (HE 200x).** Nécroses kératinocytaires de l'épiderme et thrombi dans la lumière des vaisseaux du derme superficiel et discrète inflammation aiguë interstitielle.



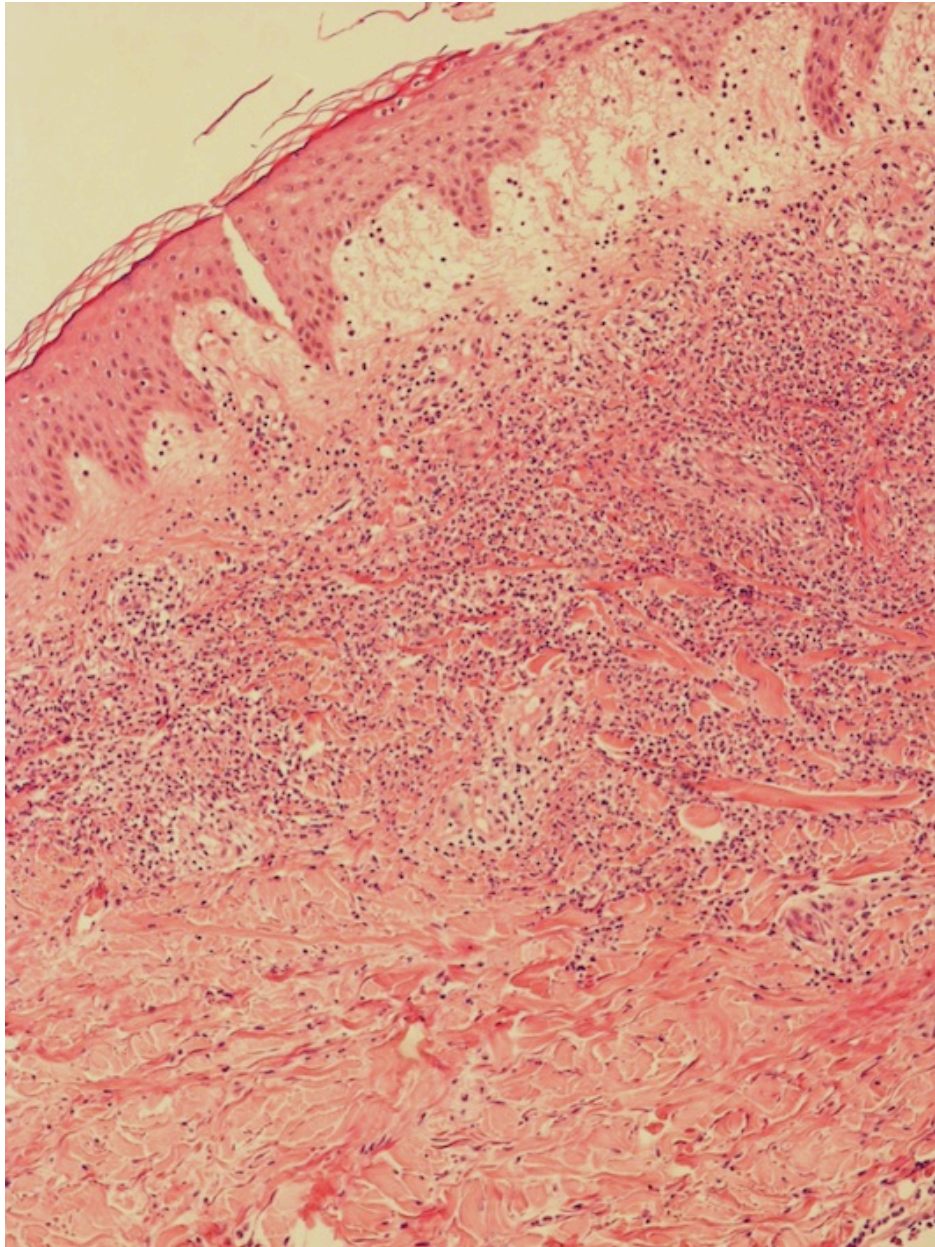


**Illustration 6 : Vasculite urticarienne (HE 100x).** Inflammation aiguë périvasculaire et interstitielle avec de nombreux granulocytes neutrophiles et éosinophiles. Inflammation dans la paroi des vaisseaux par les polynucléaires et les débris de polynucléaires (leucocytoclasie). Discret exsudat de fibrine autour des vaisseaux. Œdème dans le derme superficiel.





**Illustration 7 : Vasculite pustuleuse (HE 100x).** Important œdème sous-épidermique. Importante inflammation aiguë abcédante en nappe dans le derme superficiel. Altération de la paroi des vaisseaux au sein de l'infiltrat inflammatoire. A noter la présence de granulocytes neutrophiles également au niveau intra-épidermique.



Lausanne, le 15 décembre 2012/FJ