

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes

Vasculopathie livédoïde : une pseudovasculite thrombosante

RÉSUMÉ : La vasculopathie livédoïde (VL) est une dermatose chronique douloureuse des membres inférieurs, évoluant par poussées en rapport avec un processus de microthromboses des vaisseaux du derme. Le diagnostic est tardif, souvent confondu avec une vasculite. L'histologie confirme l'aspect de pseudovasculite thrombosante avec l'absence de leucocytoclasie.

Un bilan étiologique est nécessaire, orienté sur les facteurs de thrombose. Les traitements antiagrégants ou anticoagulants sont les plus efficaces. Les cas réfractaires nécessitent un recours d'experts.



→ S. BARETE

Service de Dermatologie-Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

La vasculopathie livédoïde (VL) est une dermatose chronique évoluant par poussées, caractérisée par des microthromboses des vaisseaux du derme, conduisant à des lésions d'ischémie cutanée et à des ulcérations très douloureuses des membres inférieurs. Cette entité, décrite dans les années 90, a évolué au cours du temps ; elle s'est distinguée clairement des vasculites pour être considérée comme une pseudovasculite thrombosante. La découverte de facteurs de thrombose associés à cette dermatose rend compte de sa physiopathologie. La prise en charge thérapeutique relève surtout des antiagrégants ou anticoagulants, puis d'autres traitements dans les cas réfractaires.

Épidémiologie

La prévalence de la vasculopathie livédoïde est estimée à 1/100 000/an aux États-Unis [1]. La VL touche préférentiellement les femmes (sexe ratio H/F : 1/3) [2], surtout celles avec un tabagisme actif. L'âge médian est de 48 ans [3]. Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic varie de 3,5 à 15 ans. Un caractère saisonnier des poussées (été > hiver) est souvent observé.

Physiopathologie

La physiopathologie de la VL demeure encore mal connue et relève souvent d'une origine plurifactorielle. La VL est une vasculopathie occlusive thrombotique liée à des désordres de la coagulation ou de la fibrinolyse [4]. La VL est retenue comme idiopathique en l'absence d'anomalies endothéliales, de troubles rhéologiques et de thrombophilie [5].

Les multiples facteurs pouvant entraîner la survenue d'une VL sont résumés dans le **tableau 1** et classés selon un code couleur regroupant les types de dysfonctions : anomalies de l'hémostase, défaut de fibrinolyse, troubles rhéologiques, dysfonction endothéliale. Plus récemment, il a été démontré l'importance du défaut de fibrinolyse dans la balance hémostatique avec le rôle que pourrait jouer l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) dans la survenue d'une VL.

>>> Le **PAI-1** forme avec les activateurs t-PA et u-PA du plasminogène un complexe stœchiométrique qui inhibe la formation de plasmine et empêche la dégradation de la fibrine. Le PAI-1

Causes	
héréditaires	acquises
Déficit antithrombine III	Antiphospholipides
Déficit protéine S	Hyperhomocystéinémie
Déficit protéine C	Cryofibrinogène
Mutation du facteur V Leiden	Cryoglobuline
Mutation du facteur II prothrombine	Lipoprotéine (a)
Mutation MTHFR ¹	Monoxyde d'azote (NO)
Allèle 4G gène PAI-1 ²	Augmentation PAI-1

Anomalies de l'hémostase, défauts de fibrinolyse, troubles rhéologiques, dysfonction endothéliale.

¹ MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase
² PAI-1 : plasminogène activateur inhibiteur-1

TABLEAU I : Causes des VL secondaires.

peut être quantitativement augmenté en cas de syndrome métabolique (obésité), ou de manière constitutionnelle en cas d'homozygotie génotypique 4G/4G du promoteur du gène, pouvant générer un taux supérieur de 25 % de ce facteur par rapport au génotype 5G/5G. De plus, une approche fonctionnelle de l'activité du PAI-1 a mis en évidence une relation entre la présence de l'allèle 4G et l'augmentation de l'activité du PAI-1.

>>> L'autre facteur récent est l'implication de la **lipoprotéine a – Lp(a)** – dans le processus hypofibrinolytique. En effet, l'homologie de structure de la Lp(a) avec le plasminogène pourrait expliquer qu'en cas d'augmentation de la concentration de la Lp(a), il y ait une

compétition au niveau de la membrane cellulaire entraînant un défaut de clivage du plasminogène en plasmine et, par conséquent, une diminution de la fibrinolyse.

Tableau clinique

La vasculopathie livédoïde (VL) se caractérise par des épisodes de poussées douloureuses de lésions inflammatoires récurrentes des membres inférieurs entrecoupées de rémissions spontanées (fig. 1).

Les symptômes débutent par une éruption plus fréquemment symétrique qu'unilatérale, érythémato-papuleuse ou purpurique, siégeant au tiers infé-

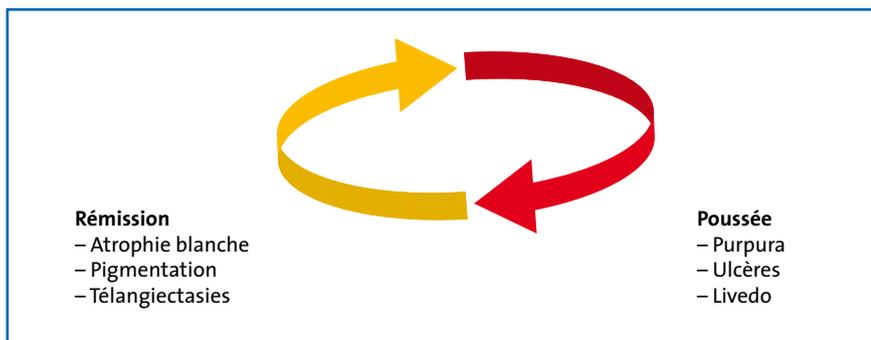


FIG. 1 : Cycle des poussées spontanées et rémissions dans la VL.



FIG. 2 : Zones cicatricielles d'atrophie blanche entourées de purpura nécrotique, de téliangiectasies et de pigmentation du dos du pied.



FIG. 3 : Ulcérations nécrotiques du dos du pied avec téliangiectasies et cicatrices d'atrophie blanche.

rieur des jambes ou à la face dorsale des pieds [4]. Elle s'étend plus ou moins haut sur les jambes avec souvent une atteinte médioplantaire. La douleur est constante. Il peut s'y associer un livedo à mailles ouvertes. Les papules initiales (fig. 2) évoluent secondairement vers la nécrose et l'ulcération restant généralement de taille limitée; contrairement à l'angiodermite nécrosante, elles ne sont pas entourées d'un halo cyanotique préfigurant leur extension centrifuge.

Les petites ulcérations (fig. 3) – mesurant en moyenne 5 mm – peuvent former par coalescence de grands ulcères qui, en phase de rémission, laissent des cicatrices stellaires atrophiques "porcelainées" désignées sous le terme d'atrophie blanche (fig. 4). À proximité de ces cicatrices peuvent apparaître des téliangiectasies, formant aussi un réseau réticulé rouge ou pigmenté (fig. 5). Il n'y a pas de signe d'insuffisance veineuse clinique.

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes



FIG. 4: Atrophie blanche de jambe entourée de télangiectasies et de pigmentation.



FIG. 5: Télangiectasies associées à une atrophie blanche.

La douleur a parfois une double composante: nociceptive par nécrose cutanée secondaire à la thrombose vasculaire dermique et neuropathique lorsqu'une névrite est associée, possiblement secondaire à une ischémie neurologique par thrombose des *vasa nervorum* [6]. Elle est responsable d'une altération importante de la qualité de vie.

Analyse anatomopathologique

L'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée, réalisée en bordure d'ulcération récente, permet d'observer une occlusion des vaisseaux du derme moyen ou superficiel par un (ou des) thrombus intravasculaire(s) et des dépôts fibrinoïdes (**fig. 6**). Il existe une hyalinisation segmentaire de la paroi des vaisseaux associée à des zones infarcies et à une prolifération endothéliale (**fig. 6 encadré**). On peut également noter un infiltrat périvasculaire lymphocytaire qui est souvent minime et pris à tort

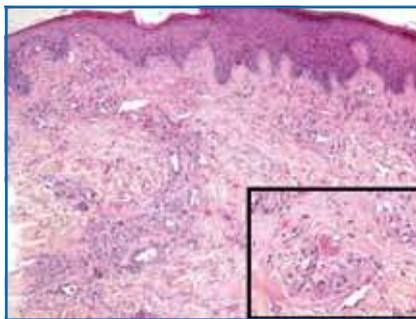


FIG. 6: Aspect anatomopathologique de VL. Encadré: Thromboses d'un capillaire dermique, infiltrat lymphocytaire, extravasation d'hématies et turgescence endothéliale (encadré) sans leucocytoclasie.

pour une vasculite. Contrairement aux vasculites, il n'y a ni leucocytoclasie ni fragmentation des polynucléaires neutrophiles, ou "poussière nucléaire".

Il est pertinent de faire une biopsie profonde en fuseau au bistouri emportant tout l'hypoderme afin d'éliminer une vasculite nécrosante sous-jacente, associée surtout à la VL en présence d'une neuropathie périphérique.

En immunofluorescence directe, des dépôts non spécifiques de fibrinogène, d'immunoglobulines (en fréquence décroissante IgM, IgA, IgG), de la fraction C3 du complément et de fibrine se répartissent uniformément (contrairement aux dépôts granuleux des vasculites) sur la paroi vasculaire des vaisseaux hyalinisés.

Quel bilan réalisé devant une suspicion de VL ?

La démarche étiologique s'efforce à éliminer les maladies qui peuvent se manifester sur la peau par des lésions "d'atrophie blanche", semblables à celle de la VL, et à mettre en évidence une cause prothrombotique modifiant la prise en charge du malade ou de sa famille:

- éliminer une insuffisance veineuse (écho-Doppler veineux superficiel et profond), une connectivite (anticorps

antinoyaux, anticorps anti-ECT) et une infection HCV (sérologie);

- rechercher des facteurs de thrombophilie: dosages des protéines S, C et antithrombine III, d'homocystéine, mutations Q506 du facteur V Leiden, 20210G/A, du facteur II prothrombine et de la MTHFR, recherche d'anticorps antiphospholipides, d'une cryoglobuline et de cryofibrinogène.

Une exploration par électromyogramme (EMG) en cas de douleurs inexplicables par les nécroses cutanées dépistera une éventuelle neuropathie, le plus souvent uniquement sensitive, qui sera explorée en fonction du contexte clinique par une biopsie neuromusculaire. Une évaluation initiale de la douleur par échelle visuelle analogique est très utile pour le suivi thérapeutique.

Quel traitement proposer pour les patients avec VL ?

Le traitement de la VL reste difficile, actuellement non codifié. À ce titre, il relève de plusieurs classes thérapeutiques utilisées empiriquement, seules ou en association.

En 2004, nous avons rapporté la difficulté de traiter les patients atteints de VL [3]. Il s'agissait d'une étude rétrospective de 16 cas de VL. Il ressortait qu'en cas d'échec du traitement antiagrégant, un traitement anticoagulant était indiqué, avec la possibilité d'un changement de classe thérapeutique (héparines ou antivitamine K) en cas de second échec. Il n'y avait pas de bénéfice à changer de traitement lorsque la réponse clinique était complète. **Le choix du type d'anticoagulant était dicté selon la qualité de vie et le risque d'ostéoporose au long cours sous HBPM.**

D'autres études ont ensuite confirmé cette attitude thérapeutique [4]. Il est préconisé de traiter les patients en première intention par antiagrégants puis par des HBPM ou des AVK, en cas d'échec.

D'autres classes thérapeutiques ont été essayées dans la VL avec des réponses thérapeutiques variables, qui trouvent leur indication en cas d'échec des anti-agrégants ou anticoagulants.

Nous retiendrons :

- l'oxygénothérapie hyperbare difficile à réaliser en pratique ;
- les immunoglobulines polyvalentes représentent un coût important ;
- les vasodilatateurs avec la pentoxifylline et la prostacycline ;
- de manière plus anecdotique : la disulone, la doxycycline, la PUVAthérapie, le rituximab ;
- et, très récemment, le rivaroxaban, nouvel anticoagulant anti-Xa [7].

Conclusion

La VL est une entité dermatologique rare d'origine thrombotique plurifactorielle,

entrant dans le cadre des pseudovasculites, de traitement difficile. Cette rareté et la difficulté du traitement m'ont conduit à établir un recueil des données des sujets atteints de VL que je centralise au sein des groupes d'Angiodermatologie et d'Étude des maladies systémiques en dermatologie de la Société Française de Dermatologie.

Bibliographie

1. PAPI M, DIDONA B, DE PITA O *et al.* Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. *Arch Dermatol*, 1998;134:447-452.
2. DI GIACOMO TB, HUSSEIN TP, SOUZA DG *et al.* Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs—a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1340-1346.
3. FRANCES C, BARETE S. Difficult management of livedoid vasculopathy. *Arch Dermatol*, 2004;140:1011.
4. HAIRSTON BR, DAVIS MDP, PITTELKOW MR *et al.* Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol*, 2006;142:1413-1418.
5. CRIADO PR, RIVITTI EA, SOTTO MN *et al.* Livedoid vasculopathy as a coagulation disorder. *Autoimmun Rev*, 2011;10:353-360.
6. TOTH C, TROTTER M, CLARK A *et al.* Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. *Muscle Nerve*, 2003;28:634-639.
7. KERK N, DRABIK A, LUGER TA *et al.* Rivaroxaban prevents painful cutaneous infarctions in livedoid vasculopathy. *Br J Dermatol*, 2013;168:898-899.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.