Le dossier
Peau et maladies thrombosantes

Syndrome de Sneddon sans anticorps antiphospholipides : le dermatologue est au premier plan

RÉSUMÉ : Le syndrome de Sneddon sans anticorps antiphospholipides associe un livedo ramifié, non infiltré, diffus, à des accidents vasculaires cérébraux itératifs. Le livedo est caractéristique, diagnostiqué cliniquement du fait de son caractère diffus, touchant non seulement les 4 membres mais aussi le tronc, ses mailles larges, non infiltrées ramifiées.

Les accidents vasculaires cérébraux sont généralement de bon pronostic à court terme. L'IRM cérébrale visualise non seulement les infarctus mais aussi une leucopathie, souvent modérée, et une atrophie cortico-sous-corticale. Les migraines sont fréquentes. Une hypertension artérielle, généralement modérée, est présente dans plus de la moitié des cas. L'échographie cardiaque systématique montre souvent un épaississement valvulaire avec parfois des formations nodulaires sessiles correspondant à une endocardite de Libman-Sacks. D'autres manifestations systémiques sont possibles. Le traitement des récidives des accidents vasculaires cérébraux fait appel essentiellement aux antiagrégants avec un pronostic favorable à long terme.

→ **C. FRANCÈS**
Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Initialement décrit en 1960, le syndrome de Sneddon associe un livedo ramifié, non infiltré, diffus, à des accidents vasculaires cérébraux itératifs. Il a d'abord été considéré comme une nouvelle vasculite ne rentrant dans aucun cadre connu de l'époque. Depuis, il est davantage considéré comme une maladie thrombosante de causes variées. La forme sans anticorps antiphospholipides est généralement diagnostiquée par les dermatologues du fait d'un livedo particulièrement visible, au premier plan du tableau clinique. Il ne s'agit pas uniquement d'une maladie cutanéo-neurologique, mais d'une maladie systémique comme en témoigne la haute prévalence de l'atteinte cardiaque.

Épidémiologie

Il s'agit d'une affection rare avec une incidence estimée à 1 cas/millions d'habitants/an, probablement plus élevée en raison de nombreux cas non diagnostiqués. Le sexe ratio H/F varie de 1/3 à 1/6. L'âge moyen au moment du diagnostic est le plus souvent entre 30 et 50 ans, alors que les premiers symptômes sont généralement présents depuis de nombreuses années. En effet, le livedo précède quasi systématiquement la survenue des AVC (en moyenne de 13 ans). La majorité des observations sont considérées comme sporadiques avec cependant une fréquence élevée de manifestations vasculaires ou neurologiques dans la famille. Les formes familiales sont plus rares avec une agrégation variable, parfois suggestive d'une transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

Manifestations cutanées

Le livedo du syndrome de Sneddon sans antiphospholipides est un livedo à larges mailles (***fig. 1 et 2***), ramifié, généralisé ou étendu à plusieurs territoires

Le dossier
Peau et maladies thrombosantes

Fig. 1 : Livedo typique du syndrome de Sneddon sans antiphospholipides, à larges mailles ramifiées, non infiltrées, du tronc chez une femme.

Fig. 2 : Livedo à larges mailles ramifiées de l'abdomen, partiellement cachées par les poils chez un homme.

non contigus, non déclive. Il touche les 4 membres (***fig. 3***) avec une extension pratiquement constante aux fesses ou au tronc. Le visage est parfois touché. Une acrocyanose (***fig. 4***) ou un syndrome de Raynaud sont souvent présents. À la différence du livedo des vasculites, il n'est pas infiltré. Dans la large majorité des observations, le livedo est la seule manifestation dermatologique. Ailleurs, il est associé à d'autres lésions : nécrose limitée, ulcération, atrophie blanche, hémorragies sous-unguéales, thrombophlébites superficielles, engelures, etc. Il précède habituellement de plusieurs années, voire de décennies, l'atteinte neurologique.

L'aspect anatomopathologique serait, pour certains, un élément diagnostique

Fig. 3 : Livedo épais, ramifié des cuisses chez une femme.

Fig. 4 : Acrocyanose associée au livedo chez une femme avec syndrome de Sneddon sans antiphospholipides.

important [1]. En effet, 12 fois sur 15, sur une biopsie de grande taille (2 cm) – réalisée au centre des mailles – une équipe a visualisé des altérations vasculaires touchant électivement les artérioles de la jonction dermo-hypodermique, classées en **quatre phases histologiques :**

>>> La **phase I** ou phase initiale correspondrait à une endothélite avec détachement des cellules endothéliales et accolement de cellules mononucléées à leur versant luminal.

>>> Dans la **phase II**, l'artériole serait obstruée par des cellules inflammatoires mononucléées.

>>> La **phase III** serait une phase intermédiaire de prolifération cellulaire sous-endothéliale.

>>> La **phase IV** correspondrait à une phase tardive de hyalinisation et de fibroatrophie de la paroi du vaisseau lésé.

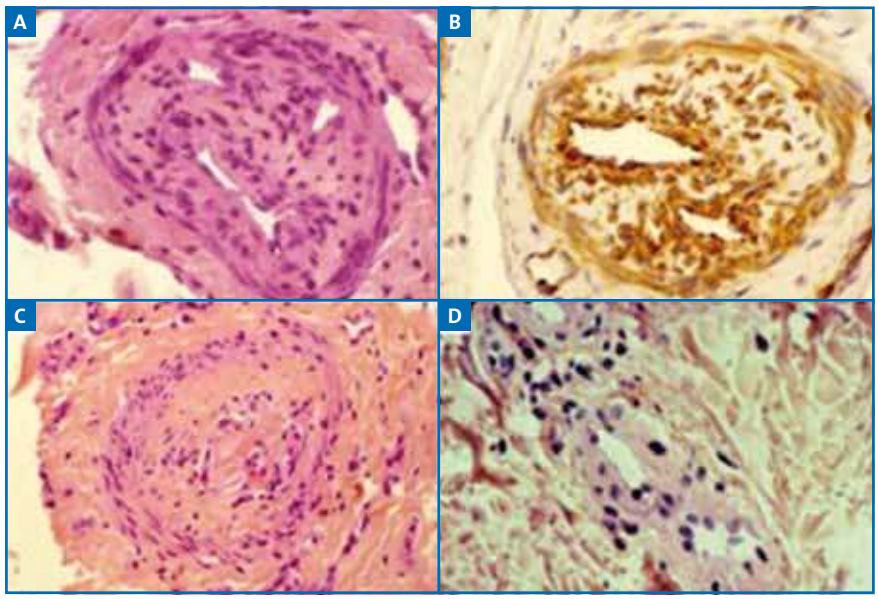

Fig. 5 : Aspects histologiques cutanés du syndrome de Sneddon sans antiphospholipides : la **figure A** met en évidence une endartérite oblitérante des artérioles avec prolifération de myofibroblastes, attesté par l'immunomarquage en peroxydase avec des anticorps antivimentine (**figure B**). La **figure C** met en évidence une endartérite oblitérante des artérioles avec une obstruction fibreuse. Cette artériolopathie a été observée sur les mailles ou entre les mailles. La **figure D** correspond à une hyperplasie vasculaire simple, observée le plus souvent sur les mailles du livedo. Toutes les figures correspondent à un grossissement × 400 avec une coloration Hémalun-Éosine-Safran (HES).

A priori, il est difficile de retenir ces différents aspects anatomopathologiques comme un critère diagnostique pour les raisons suivantes : dans la littérature, les phases initiales (I, II) sont exceptionnelles ; quant aux phases III et IV, elles sont certes plus fréquemment observées (***fig. 5***), présentes chez 15 % des malades dans notre expérience [2] mais encore moins spécifiques, pouvant être observées après toute obstruction vasculaire, signalées notamment dans diverses atteintes cutanées, rénales et cérébrales du syndrome des antiphospholipides.

En pratique, **le diagnostic de livedo d'un syndrome de Sneddon est clinique**. La biopsie est utile pour le diagnostic différentiel, notamment avec une périartérite noueuse.

Manifestations neurologiques

Par définition, les malades ont des accidents ischémiques constitués ou transitoires récidivants :
– lorsqu'ils sont constitués, ces accidents vasculaires sont généralement de bon pronostic à court terme du fait de l'atteinte préférentielle des artérioles de moyen calibre ;
– lorsqu'ils sont transitoires, le diagnostic différentiel avec certaines migraines ophtalmiques peut être très difficile à faire d'autant plus que les céphalées et/ou migraines sont présentes dans près de la moitié des cas, généralement inaugurales, et que les accidents vasculaires cérébraux ont volontiers une localisation occipitale.

Les intervalles entre deux épisodes consécutifs neurovasculaires sont variables, allant de quelques jours à plusieurs années. Leur traduction clinique varie suivant la topographie et l'étendue des zones cérébrales atteintes : déficit moteur ou sensitif focalisé, troubles phasiques, déficit visuel, syndrome cérébelleux ou vestibulaire, crises comitiales, syndrome pseudobulbaire, etc.

La répétition des accidents, parfois infracliniques, peut conduire à long terme à des déficits notables ou à une détérioration intellectuelle, voire à une démence vasculaire [3]. Une épilepsie secondaire est possible, comme des accidents hémorragiques primitifs ou secondaires à l'anticoagulation. Une chorée est notée dans quelques observations.

L'IRM cérébrale est l'examen le plus performant et le plus sensible pour détecter de façon précoce les lésions encéphaliques ; elle révèle des lésions souvent plus étendues et nombreuses que celles vues au scanner cérébral. L'IRM cérébrale montre plusieurs types d'anomalies dont aucune n'est spécifique à elle seule.

>>> **Trois types d'infarctus** sont observés :
– des infarctus territoriaux de grande taille, cortico-sous-corticaux ;
– des infarctus cortico-sous-corticaux distaux ;
– et des infarctus lacunaires profonds.

Ces trois types d'atteinte du parenchyme cérébral témoignent d'une atteinte préférentielle des artères de moyen calibre, des artères perforantes courtes superficielles et des artères perforantes profondes. L'ensemble des territoires vasculaires peut être touché avec une prédominance du territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne, celui de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure et de l'artère cérébrale postérieure.

>>> **Deux autres types d'anomalies** sont fréquemment observées : une leucopathie souvent modérée, épargnant les noyaux gris centraux et la fosse postérieure ainsi qu'une atrophie cortico-sous-corticale, souvent importante et diffuse.

L'angiographie cérébrale est le plus souvent normale, ou peut montrer des sténoses/obstructions des artères intracérébrales de moyen ou de petit calibre avec possibilité de développement d'un réseau capillaire en "volutes de fumée" [4], probablement responsable des rares formes hémorragiques. Le liquide céphalorachidien est normal.

Le mécanisme des atteintes cérébrales n'est pas clair. Les rares études autopsiques des artères cérébrales retrouvent les mêmes aspects d'endothélite oblitérante aspécifique touchant les artères de moyen calibre, similaires à celles observées dans la peau et occasionnellement des thromboses [5].

Manifestations vasculaires extracérébrales

Une hypertension artérielle est présente dans plus de 60 % des cas, habituellement modérée, sans relation avec la précocité ni la gravité de l'atteinte neurologique. Le mécanisme de cette hypertension est le plus souvent inconnu, généralement sans rapport avec une cause rénovasculaire – laquelle est, à vrai dire, rarement recherchée. Près de la moitié des malades ont un phénomène de Raynaud. D'autres manifestations occlusives artérielles extracérébrales ont été rapportées, notamment au niveau de l'œil et des membres. Les manifestations thrombotiques veineuses sont moins fréquentes, signalées cependant dans plus de 15 % des cas [2].

Manifestations cardiaques

En dehors des cardiopathies ischémiques (5 à 39 %), les valvulopathies sont fréquentes, parfois sans retentissement fonctionnel ; elles sont dépistées sur l'échographie dans près de 50 % des cas. Il s'agit d'une atteinte sténosante ou d'une insuffisance de siège aussi bien aortique que mitrale alors que dans le syndrome des antiphospholipides, l'atteinte mitrale est largement prédominante. Sur le plan morphologique, il existe un épaississement valvulaire,

Le dossier
Peau et maladies thrombosantes

des calcifications annulaires ou, de façon plus spécifique, des remaniements nodulaires sessiles correspondant à une endocardite abactérienne de Libman-Sacks. Le mécanisme de ces valvulopathies reste inconnu, pouvant résulter d'un effet de contact avec thrombi fibrino-plaquettaires sur la surface du tissu valvulaire ou d'une atteinte endothéliale artériolaire, comme cela a été suggéré dans le syndrome des antiphospholipides.

Autres manifestations

Plusieurs femmes avec syndrome de Sneddon sans antiphospholipides ont eu des complications obstétricales similaires à celles observées dans le syndrome antiphospholipide. Une atteinte rénale est également signalée avec élévation modérée de la créatininémie, protéinurie et hématurie. Les rares biopsies rénales réalisées mettent en évidence des lésions vasculaires identiques à celles de la peau sans signe de vascularite. La rareté des autres manifestations est en faveur d'une association fortuite : perforation de la cloison nasale, sarcoïdose, thyroïdite, ménopause précoce, etc.

Anomalies biologiques

Le bilan biologique standard est habituellement normal en dehors d'une inconstante augmentation de la vitesse de sédimentation lors des épisodes neurologiques. La recherche d'anticorps antinucléaires est occasionnellement positive, généralement à un titre faible sans anticorps anti-ADN. Par définition, il n'y a pas d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine ou antiphospholipides et/ou anticoagulant circulant de type lupique et/ou anticorps anti-β2 glycoprotéine 1). Leur présence à taux faible ne permet pas de rattacher les malades au syndrome des antiphospholipides car seuls les taux moyens ou élevés doivent être pris en considération.

D'autres anomalies prothrombotiques ont été rapportées :
– hyperréactivité ou une hyperagrégabilité plaquettaire,
– présence de l'allèle 807T du gène codant pour la chaîne alpha2 du récepteur plaquettaire au collagène,
– augmentation de la β-thromboglobuline témoignant d'une activation plaquettaire,
– anomalies du rapport activateur tissulaire du plasminogène-inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène,
– déficit en antithrombine III,
– dysfibrinogénémie,
– déficit en protéine Z,
– hyperactivité du facteur VIII,
– mutation Leiden du facteur V,
– hyperhomocystéinémie.

Toutes ces anomalies plaident pour l'origine thrombotique du syndrome de Sneddon et l'hétérogénéité des mécanismes responsables [6].

Limites nosologiques et diagnostic différentiel

Sneddon avait défini le syndrome par l'association d'un livedo pathologique étendu et de manifestations vasculaires cérébrales ne rentrant dans aucun cadre pathologique connu de l'époque, excluant ainsi essentiellement la périartérite noueuse, le lupus érythémateux aigu disséminé et la thrombocytémie essentielle [7]. Depuis, cette liste s'est considérablement allongée. En effet, la plupart des affections vasculaires, qu'elles soient thrombosantes, emboligènes ou inflammatoires (vasculites), peuvent avoir cette présentation clinique. Aussi est-il nécessaire de redéfinir le cadre nosologique du syndrome de Sneddon à la lueur des données actuelles.

>>> Pour nous, le syndrome de Sneddon est une expression clinique particulière d'une maladie thrombotique de causes variées, souvent méconnues.

>>> En outre, il faut discuter le rapprochement du syndrome de Sneddon avec une entité décrite antérieurement en 1946 sous le terme d'angiomatose de Divry et Van Bogaert [8]. Cette affection associe en effet un livedo ramifié étendu, présent dès l'enfance – ressemblant à celui du Sneddon – et des accidents vasculaires itératifs conduisant à une démence vasculaire.

>>> Contrairement au syndrome de Sneddon, l'homme était préférentiellement atteint avec, une fois sur deux, des antécédents familiaux. Il existait à l'angiographie des pelotons angiomateux diffus cortico-méningés. Si l'angiomatose, initialement considérée comme primitive, était une néovascularisation supplétive secondaire à des occlusions artériolaires multiples, les observations d'angiomatose de Divry et Van Bogaert correspondraient à une forme particulièrement précoce et sévère du syndrome de Sneddon, souvent familiale, observée préférentiellement chez l'homme.

Principes thérapeutiques

L'histoire naturelle du syndrome de Sneddon est peu connue d'où les incertitudes sur le traitement optimal de prévention des récidives d'AVC. Dans la littérature, les taux de récidives sont hétérogènes, variant de 12 à 54 % avec un suivi d'un peu plus de 5 ans. Il n'y a pas d'étude contrôlée permettant de préconiser un traitement sur des bases établies. De plus, le délai – parfois de plusieurs années – entre deux accidents ischémiques cérébraux consécutifs rend difficile l'appréciation des résultats thérapeutiques.

>>> L'utilisation de **corticoïdes** ou d'**immunosuppresseurs sans anticoagulation** n'a pas empêché la survenue de nouvelles atteintes neurologiques. Ces traitements auraient même un effet délétère [2].

>>> La plupart des auteurs recommandent les **antiagrégants** et/ou les **anticoagulants au long cours**. Dans les rares études rétrospectives, le traitement antiagrégant apparaît aussi efficace que les anticoagulants pour la prévention des récidives [2]. Aussi, un traitement antiagrégant est-il proposé initialement ; le traitement anticoagulant n'étant préconisé que secondairement en cas d'apparition d'un événement clinique neurologique ou de détérioration de l'aspect neuro-imagerique sous traitement antiagrégant correctement suivi.

Tous ces traitements n'ont aucun effet sur le livedo qui doit être considéré comme une lésion cicatricielle. En revanche, il est masqué par le bronzage. Dans tous les cas, il faut tenter d'éradiquer ou de contrôler les facteurs de risque vasculaire associés : hypertension artérielle, tabagisme, estroprogestatifs, etc. Le pronostic à long terme des formes traitées est favorable avec peu de détérioration intellectuelle (expérience personnelle non encore publiée).

Devant un livedo suspect de syndrome de Sneddon sans aucune manifestation neurologique préalable, il est d'usage de rechercher des antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique, anticorps anti-β2 glycoprotéine 1) et les autres facteurs thrombotiques en se limitant à ceux qui nécessitent un traitement (hyperhomocystéinémie), ou ceux qui peuvent avoir un intérêt pour le malade ou sa famille (déficit en protéine C, S, ATIII, etc.).

>>> Une **échographie cardiaque** s'attachera à visualiser un épaississement valvulaire aortique ou mitral.

>>> L'**imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire** permet de visualiser des infarctus qui seraient passés inaperçus cliniquement.

>>> En leur absence, l'intérêt d'une prévention des accidents neurologiques par aspirine n'a jamais été évalué ; leur prescription dépend de l'anxiété du malade et/ou du médecin.

Bibliographie

1. Zelger B, Sepp N, Schmid KW *et al.* Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol*, 1992;23:668-675.
2. Francès C, Papo T, Wechsler B *et al.* Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies: a comparative study in 46 patients. *Medicine*, 1999;78:209-219.
3. Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen MT *et al.* The natural course of cerebral lesions in Sneddon syndrome. *Arch Neurol*, 1997;54:53-60.
4. Stockhammer G, Felber SR, Zelger B *et al.* Sneddon's syndrome: diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients. *Stroke*, 1993;24:685-690.
5. Hilton DA, Footitt D. Neuropathologic findings in Sneddon's syndrome. *Neurology*, 2003;60:1181-1182.
6. Ayoub N, Esposito G, Barete S *et al.* Protein Z deficiency in antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome. *Stroke*, 2004;35:1329-32.
7. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol*, 1965;77:180-185.
8. Ellie E, Julien J, Henry P *et al.* Angiomatose cortico-méningée de Divry-Van-Bogaert et syndrome de Sneddon. Étude nosologique à propos de 4 cas. *Rev Neurol*, 1987;143:798-805.

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