

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes

Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides

RÉSUMÉ : Les lésions dermatologiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) sont fréquentes et parfois inaugurales. Elles sont diverses dans leur expression clinique, allant de manifestations très discrètes – souvent non remarquées et non diagnostiquées – à des lésions sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital telles que les nécroses cutanées extensives ou les gangrènes distales. Le livedo est la lésion dermatologique la plus fréquente, marqueur du phénotype artériel du syndrome.

Des lésions cutanées sont observées dans la moitié des cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, heureusement rare (1 %), caractérisé par la survenue en moins d'une semaine de l'atteinte de 3 organes ou tissus avec thromboses de la microcirculation. Les phlébites superficielles ont été exclues des critères de classification du SAPL où seuls les taux moyens ou élevés des taux d'anticorps anticardiolipine et d'anticorps anti- β_2 glycoprotéine 1 sont pris en considération s'ils sont présents à 12 semaines d'intervalle.

Les prises en charge curative et préventive des lésions dermatologiques du SAPL dépendent de leur gravité et de la présence d'autres manifestations du SAPL.



→ C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Depuis la description du syndrome des antiphospholipides (SAPL), une grande variété de manifestations dermatologiques a été rapportée. Bien qu'aucune de ces manifestations ne soit pathognomonique du SAPL, certaines d'entre elles permettent de l'évoquer. Leur signification clinique est très variable. Leur prise en charge dépend de leur sévérité et de l'association à d'autres manifestations du SAPL.

Manifestations dermatologiques

1. Livedo

Le livedo du SAPL est un livedo ramifié – à mailles ouvertes, relativement fines – à l'opposé de celles du livedo du syndrome de Sneddon, sans anticorps antiphospholipides aux mailles beaucoup plus larges [1]. Aussi, il n'est pas surprenant qu'il soit peu gênant

esthétiquement, parfois caché sous les poils des hommes. Il est suspendu ou diffus, localisé aux 4 membres mais aussi généralement présent sur le tronc et/ou sur les fesses. Son analyse est plus aisée sur le tronc du fait de l'absence d'interférence avec un livedo physiologique qui peut lui être associé (*fig. 1*). Il est non infiltré à la différence du livedo des vasculites. Sa couleur est rouge et non livide comme celle du livedo des embolies de cholestérol. Il est indolore. En dehors du syndrome catastrophique des antiphospholipides, il s'agit le plus



FIG. 1 : Livedo ramifié fin de l'abdomen.

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes

souvent de la seule manifestation cutanée. Toutefois, une acrocyanose est présente dans moins d'un tiers des cas.

L'étude histologique d'une biopsie cutanée du livedo, prélevée sur les mailles ou entre les mailles, est le plus souvent non contributive ne permettant d'objectiver qu'une hyperplasie vasculaire non spécifique. En l'absence d'autre lésion, en particulier nécrotique, elle ne retrouve qu'exceptionnellement une thrombose d'une artériole de moyen calibre. Parfois, une endartérite oblitérante cellulaire ou fibrosante est objectivée, n'excluant pas une thrombose préalable (20 %). Dans notre expérience, le livedo devrait être considéré comme une cicatrice et non comme une lésion active. **La biopsie du livedo est le plus souvent inutile** [1].

La prévalence du livedo au cours du SAPL varie de 16 à 25 %. Dans notre expérience [2], le livedo a été associé aux thromboses artérielles cérébrales (OR: 10,8; IC 95 % = 5,2-22,5) et extracérébrales (OR: 6; IC 95 % = 2,9-12,6), aux anomalies valvulaires cardiaques dépistées sur l'échographie (OR: 7,3; IC 95 % = 3,6-14,7) et à l'hypertension artérielle (≥ 160 -90 mmHg) (OR: 2,9; IC 95 % = 1,5-5,7). Inversement, un livedo a été moins souvent observé chez les sujets ayant un phénotype uniquement veineux du SAPL (OR: 0,22; IC 95 % = 0,1-0,5). Dans les autres séries de la littérature, le livedo était également associé aux événements artériels, aux migraines, aux lésions valvulaires cardiaques, aux sténoses des artères rénales et aux thromboses intrarénales [3, 4]. Ainsi, **le livedo apparaît comme le marqueur cutané du phénotype artériel du SAPL**, lui-même associé aux valvulopathies cardiaques et aux thromboses de la microcirculation rénale.

2. Ulcérations cutanées

La relation entre ulcérations cutanées et antiphospholipides est connue de longue date, puisque l'association ulcérations nécrotiques cutanées/anti-

prothrombinase a été signalée dès 1963. Au cours du lupus systémique, 87 % des malades avec ulcérations cutanées ont des anticorps anticardiolipine [5]. Des ulcérations ont été notées dans 5,5 % d'une série européenne de 1 000 malades avec SAPL, inaugurales dans 3,9 % [6]. En fait, plusieurs types d'ulcérations sont observés au cours du SAPL.

>>> Les ulcères **post-phlébitiques** sont rarement inauguraux, observés à la suite de thromboses veineuses profondes, plus ou moins extensives ou récidivantes. Un syndrome post-phlébitique est habituellement présent avec œdème, dermite ocre, lipodermatosclérose plus ou moins inflammatoire.

>>> À l'opposé, les **ulcérations secondaires à des nécroses cutanées circonscrites** sont fréquemment inaugurales (3,5 %), souvent seule manifestation clinique du SAPL. L'aspect clinique correspond à celui observé dans l'atrophie blanche ou *livedoid vasculitis* des Anglo-Saxons (voire article spécifique).



FIG. 2 : Gangrène distale d'un pied.

>>> Plusieurs observations d'**ulcérations torpides** ressemblant à un *Pyoderma gangrenosum* ont été rapportées dans la littérature en association avec un SAPL primaire ou secondaire au lupus systémique. Ces lésions étaient exclusivement localisées sur les jambes et dépourvues de la bordure caractéristique du *Pyoderma gangrenosum*. L'histologie cutanée était peu contributive.

3. Gangrènes digitales

Des gangrènes digitales (**fig. 2**) ont été observées dans 3,3 % à 7,5 % des séries de malades, révélatrices dans environ

Critères cliniques
1. Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire) ● ≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles.
2. Morbidité obstétricale ● ≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10^e semaine de grossesse OU ● ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal à ou avant la 34^e semaine de grossesse due à une éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire OU ● ≥ 3 fausses couches consécutives inexpliquées avant la 10^e semaine de grossesse, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques.
Critères biologiques
1. Anticorps anticardiolipine IgG et/ou IgM, à un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL ou $> 99^{\circ}$ percentile par une méthode standardisée ELISA). 2. Anticoagulant lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH). 3. Anticorps anti-$\beta 2$ glycoprotéine 1 IgG et/ou IgM à un titre $> 99^{\circ}$ percentile, par une méthode standardisée ELISA.
Il suffit d'un critère clinique et d'un critère biologique avec les restrictions suivantes : le critère biologique doit être présent sur deux examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique.

TABLEAU 1 : Consensus international sur les critères de classification du SAPL défini [7].

2,5 % des cas [2, 6]. La gangrène est parfois précédée d'un érythème distal, de macules cyanotiques ou d'aspect pseudo-cellulitique. L'imagerie objective relativement aisément les sténoses ou occlusions vasculaires des vaisseaux de gros ou moyen calibre.

4. Phlébites superficielles

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7 % des 1 000 malades de la cohorte européenne [6]. Pourtant cette manifestation, considérée comme peu spécifique, a été exclue des critères de classification du SAPL (**tableau I**) [7]. Le plus souvent, le diagnostic de phlébite superficielle est cliniquement évident ; cependant, il requiert dans quelques cas un écho-Doppler ou une biopsie cutanée. Au cours du SAPL, ces phlébites superficielles sont surtout localisées sur les membres inférieurs. Rappelons que **des phlébites superficielles récidivantes du tronc peuvent révéler un cancer occulte**, parfois accompagné de la production d'anticorps antiphospholipides.

5. Lésions cutanées pseudo-vasculitiques

Les lésions cutanées pseudo-vasculitiques ressemblent cliniquement à des lésions de vasculite ; elles ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un lupus systémique. Elles sont inaugurales du SAPL dans 3 % des cas et observées au cours de la maladie dans 3 à 4 % des cas [2, 6].

Différents aspects cliniques sont possibles :
– purpura,
– lésions érythémateuses ou cyanotiques des mains et des pieds,
– papules ou nodules des membres ou des extrémités.

Le purpura est fréquemment nécrotique, pouvant précéder des lésions d'atrophie blanche de plusieurs années. Les lésions



FIG. 3 : Lésion ressemblant à celles d'une papulose atrophiant maligne de Degos chez une malade lupique avec syndrome des antiphospholipides de phénotype artériel.

ressemblant à celles de la papulose atrophiant maligne de Degos sont incluses dans ce groupe (**fig. 3**). Il s'agit de lésions papuleuses roses, grises ou jaunes qui évoluent vers l'ombilication avec un aspect central cicatriciel et une bordure télangiectasique.

Les biopsies cutanées objectivent aisément les thromboses des vaisseaux dermiques ou hypodermiques, même lorsqu'un infiltrat lymphocytaire est présent sans vasculite associée.

6. Nécrose cutanée extensive superficielle

Des nécroses cutanées superficielles extensives ont été rapportées dans 2 % environ des cas de SAPL [2, 6] – aussi bien primaire que secondaire – à d'autres maladies telles que le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, le mycosis fongoïde ou l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise. Elles n'ont pas de caractéristiques cliniques distinctives (**fig. 4**) ; elles sont similaires à celles observées au cours des déficits en protéine C, en protéine S ou au cours de cryoglobulinémies monoclonales ou des cryofibrinogénémies.

Dans certains cas, ces anomalies biologiques sont également présentes, contribuant avec les aPL au processus



FIG. 4 : Nécrose cutanée extensive de la jambe.

thrombotique. Leur début est volontiers brutal avec un purpura nécrotique, laissant rapidement place à une plaque escharrotique noirâtre bordée d'un liseré purpurique témoignant de leur évolutivité. **L'aspect rétifforme des lésions est très suggestif du processus thrombotique.** Elles sont localisées sur les membres, le visage (joues, nez, oreilles) ou les fesses. La biopsie de la bordure purpurique met généralement en évidence des thromboses diffuses des vaisseaux dermiques et hypodermiques avec nécrose cutanée secondaire (**fig. 5**).

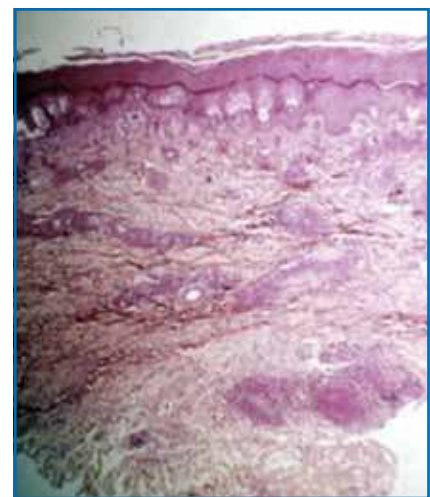


FIG. 5 : Thromboses diffuses des vaisseaux du derme et de l'hypoderme dans une biopsie prélevée en périphérie d'une nécrose cutanée extensive.

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes



FIG. 6 : Lésions d'anéto-dermie chez une malade lupique avec syndrome des antiphospholipides de phénotype artériel.

7. Anéto-dermie

Les lésions d'anéto-dermie correspondant à des pertes localisées du tissu élastique, non centrées par un follicule pileux, sont souvent à peine visibles, méconnues des médecins non dermatologues (**fig. 6**). Elles sont rares (2 %), non signalées dans les revues internistes ou rhumatologiques [2, 6]. Pourtant, au cours du lupus, les lésions d'anéto-dermie sont un marqueur de la présence d'antiphospholipides. Généralement, la biopsie cutanée est trop tardive pour objectiver la thrombose vasculaire. En effet, il est probable que la destruction du tissu élastique puisse être secondaire à la libération de métalloprotéinases engendrée par l'hypoxie-réoxygénation.

8. Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales

Les hémorragies en flammèches sous-unguéales forment des lésions purpuriques, linéaires, situées au tiers externe de l'ongle, dans l'axe des rainures du lit unguéal ; elles ne disparaissent pas sous la pression. Elles peuvent résulter d'une dystrophie unguéale ; ailleurs, elles



FIG. 7 : Hémorragies en flammèches multiples d'un doigt.

surviennent sur ongles sains (**fig. 7**). Ces hémorragies en flammèches sous-unguéales sur ongles sains ont été initialement décrites comme une manifestation de l'endocardite infectieuse. En fait, elles peuvent être secondaires à différents processus thrombotiques ou emboliques. Au cours du SAPL, leur apparition brutale sur plusieurs ongles est généralement associée à des thromboses profondes concomitantes d'où souvent leur méconnaissance, illustrée par leur faible prévalence (0,7 %) dans la série européenne de 1 000 malades [6].

Apport des manifestations dermatologiques pour le diagnostic du SAPL

En 2006, durant le 11^e Congrès international sur le SAPL à Sydney, les critères de classification du SAPL établis en 1999 à Sapporo ont été révisés (**tableau I**). Dans ces critères, les lésions cutanées peuvent constituer le seul élément clinique du syndrome à condition que la thrombose soit confirmée histologiquement et qu'il ne s'agisse pas d'une phlébite superficielle [7]. La thrombose cutanée est aisément détectable sur les biopsies provenant de lésions pseudo-vasculitiques et des nécroses extensives, plus difficilement sur celles provenant des lésions ulcérées et exceptionnellement dans celles prélevées sur les mailles ou entre les mailles du livedo qui est la manifestation cutanée la plus fréquente. Aussi, comme l'a suggéré l'équipe de Shoenfeld, **il nous paraît légitime de considérer le livedo comme un critère mineur de SAPL au même titre que la thrombopénie ou les valvulopathies** [8].

Au cours du **syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)**, critères de classification (**tableau II**), l'atteinte

1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes ou tissus.
2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine.
3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu.
4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique ou d'anticorps anticardiolipine, ou d'anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 sur deux examens au moins à 12 semaines d'intervalle).

CAPS certain : présence des 4 critères.

CAPS probable :

- présence des critères 2, 3, 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus ;
- présence des critères 1, 2, 3 mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS ;
- présence des critères 1, 2, 4 ;
- présence des critères 1, 3, 4 avec développement du 3^e événement clinique 1 semaine à 1 mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant.

TABLEAU II : Consensus international sur les critères de classification du syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides (CAPS) [9].

cutanée est présente dans 50 % des cas avec des manifestations cliniques variées : livedo, nécroses cutanées, gangrènes ischémiques des extrémités, purpura, hémorragies sous-unguéales en flammèches. Certaines d'entre elles (nécroses cutanées, purpura) sont très utiles au diagnostic car leur biopsie permet d'objectiver une thrombose de la microcirculation, nécessaire au diagnostic [9]. Le CAPS est une entité rare, concernant moins de 1 % des malades avec SAPL ; son déclenchement est souvent favorisé par une infection, un geste chirurgical ou un arrêt de l'anticoagulation.

Le critère biologique de SAPL ou de CAPS repose sur la présence à au moins 12 semaines d'intervalle d'un anticoagulant circulant – dépisté selon les recommandations internationales (deux tests différents d'hémostase, effet inhibiteur sur un plasma témoin corrigé par l'adjonction de phospholipides) – d'anticorps anticardiolipine ou d'anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 à des taux moyens ou élevés. Les taux bas n'ont aucune signification pathologique reconnue.

Traitement

Le traitement des malades avec SAPL et lésions cutanées dépend du type de manifestations cutanées et des autres manifestations du SAPL. **Il est curatif et préventif.**

L'indication d'une anticoagulation efficace par héparinothérapie est incontournable en présence de nécroses extensives et/ou de gangrènes digitales. Si celle-ci ne suffit pas à enrayer le processus thrombotique, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être proposées comme dans le CAPS : échanges plasmatiques, corticoïdes, gammaglobulines, cyclophosphamide si présence d'un lupus, rituximab, éventuellement en association [10]. Le but de ces traitements est d'associer une anticoagulation efficace

pour stopper la thrombose et de prévenir la formation ainsi que la circulation des antiphospholipides et de leurs médiateurs à l'origine de l'entretien de l'hypercoagulabilité. Les traitements locaux conduisant à l'exérèse des tissus nécrosés sont importants, notamment pour la prévention des infections secondaires.

En présence d'un événement cutané moins sévère comme les lésions pseudo-vasculitiques ou les lésions d'atrophie blanche, un traitement moins agressif est généralement proposé de première intention comme les antiagrégants (aspirine ou ticlid). Malheureusement, souvent le recours à l'anticoagulation est nécessaire pour stopper l'évolution des lésions. Les agents fibrinolytiques et le sildénafil ont été utiles dans quelques cas d'ulcères réfractaires.

Aucun traitement n'est efficace pour traiter le livedo qui, dans notre expérience, peut apparaître ou s'étendre sous anticoagulation ou antiagrégants. Un livedo était d'ailleurs apparu au cours des 5 ans de suivi chez 26 des 1000 patients de la cohorte européenne alors qu'ils avaient presque tous une anticoagulation efficace [6]. Tout livedo est moins visible sur une peau bronzée ; l'exposition solaire n'est pas recommandée en cas de lupus ou chez les sujets à peau très claire du fait du risque de carcinome et de leur inaptitude au bronzage. Les auto-bronzants sans soleil n'ont pas ces inconvénients et peuvent être utilisés en cas de gêne esthétique.

>>> La prévention de la récurrence des lésions cutanées dépend elle aussi de leur sévérité ainsi que de la présence d'autres manifestations du SAPL, en particulier artérielles ou veineuses. Il y a peu de données dans la littérature concernant la fréquence des récurrences de lésions cutanées ainsi que les effets des éventuels traitements préventifs. Il paraît logique, étant donné la sévérité des nécroses cutanées extensives et des gangrènes, de tenter de les prévenir en

maintenant une anticoagulation au long cours avec une cible d'INR > 3 comme pour les événements artériels du SAPL.

>>> La prévention des lésions cutanées moins sévères (ulcérations circonscrites ou lésions pseudo-vasculitiques) est discutable ; aucun traitement au long cours n'est parfois prescrit. Si un traitement est nécessaire, les antiagrégants sont généralement utilisés en première ligne, éventuellement associés à l'hydroxychloroquine, qui réduit la fixation des complexes anticorps antiphospholipides et anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 à la surface des phospholipides membranaires. Cependant, dans notre expérience, les antiagrégants sont rarement efficaces d'où le recours chez certains malades à l'anticoagulation au long cours.

Bien différent est le problème des malades ayant un livedo ramifié, non infiltré, isolé, associé à la présence d'anticorps antiphospholipides sans aucune manifestation thrombotique authentifiée par la biopsie ou l'imagerie. De faibles doses d'aspirine sont généralement prescrites dans le but de prévenir les accidents artériels ; l'efficacité de ce traitement restant incertaine.

Conclusion

Quel que soit le type de lésions cutanées, il est important de réduire ou de supprimer les facteurs de risque vasculaires tels qu'un tabagisme ou une hypertension. Les traitements estroprogestatifs chez la femme seront arrêtés. L'effet bénéfique potentiel des statines ou des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine est à préciser dans ces indications.

Bibliographie

1. 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.

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes

2. FRANCÈS C, NIANG S, LAFFITTE E *et al.* Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*, 2005;52:1785-1793.
3. KRAUSE I, LEIBOVICI L, BLANK M *et al.* Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus*, 2007;16:176-180.
4. UTHMAN IW, KHAMASHTA MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 2006;33:2379-2382.
5. ALARCÓN-SEGÓVIA D, DELEZÉ M, ORIA CV *et al.* Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* (Baltimore), 1989;68:353-365.
6. CERVERA R, PIETTE JC, FONT J *et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002;46:1019-1027.
7. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4:295-306.
8. TOUBI E, SHOENFELD Y. Livedo reticularis as a criterion for antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2007;32:138-144.
9. ERKAN D, ESPINOSA G, CERVERA R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*, 2010;10:74-79.
10. RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W *et al.* Antiphospholipid syndrome. *Lancet*, 2010;376:1498-1509.

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