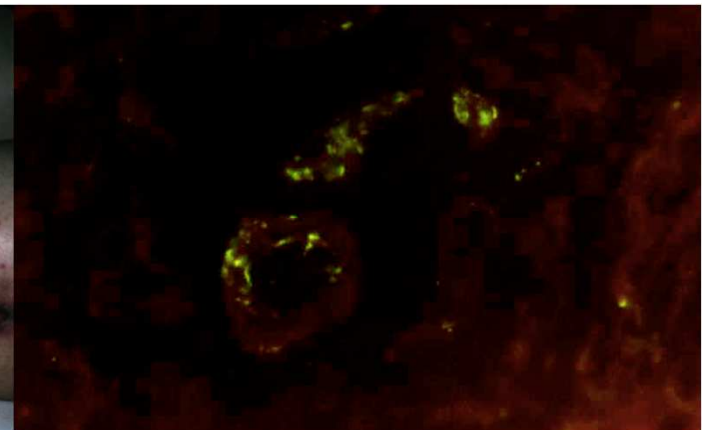
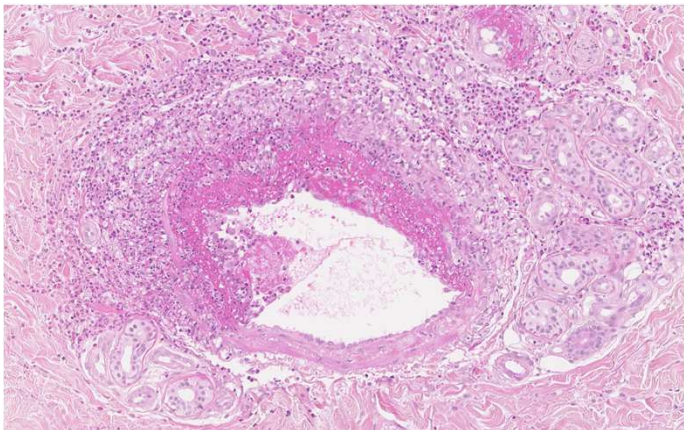




Manifestations cutanées des vascularites nécrosantes

Laure Frumholtz



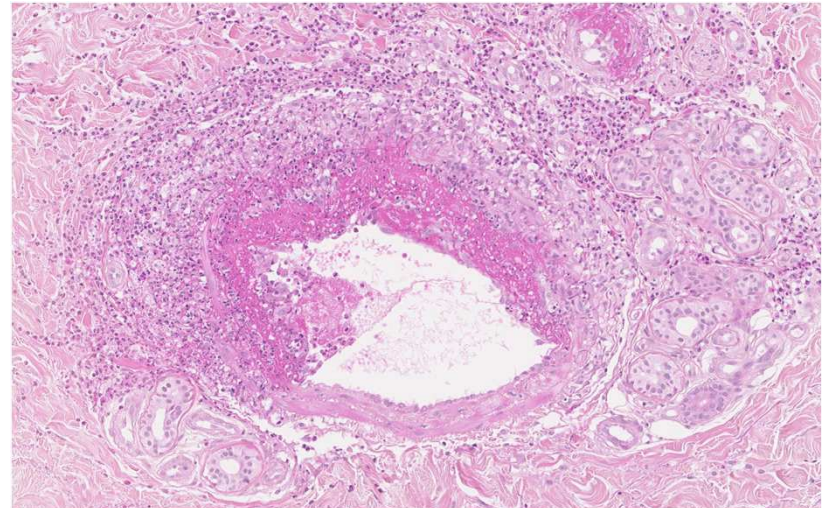
Plan

1. Généralités
2. Corrélations anatomo-cliniques
3. Périartérite noueuse
4. Vascularites associées aux ANCA

Vascularite

- Définition :
 - Inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins
 - Artère, artériole, capillaire, veinule, veine
 - Conséquence : sténose ou occlusion du vaisseau

- Définition histologique



Manifestations cutanées

- Fréquentes +++ et polymorphes
- **Précoces** ou **tardives** tout au long du processus pathologique
- Visibles et accessibles à la biopsie
 - Indication du **calibre** des vaisseaux atteints
 - Indication du **type d'infiltrat** inflammatoire

Manifestations cutanées des vascularites

- Purpura
- Papules
- Pustules
- Livedo
- Nodules
- Nécrose
- Ulcération



polymorphes
association de lésions

Purpura



Papules



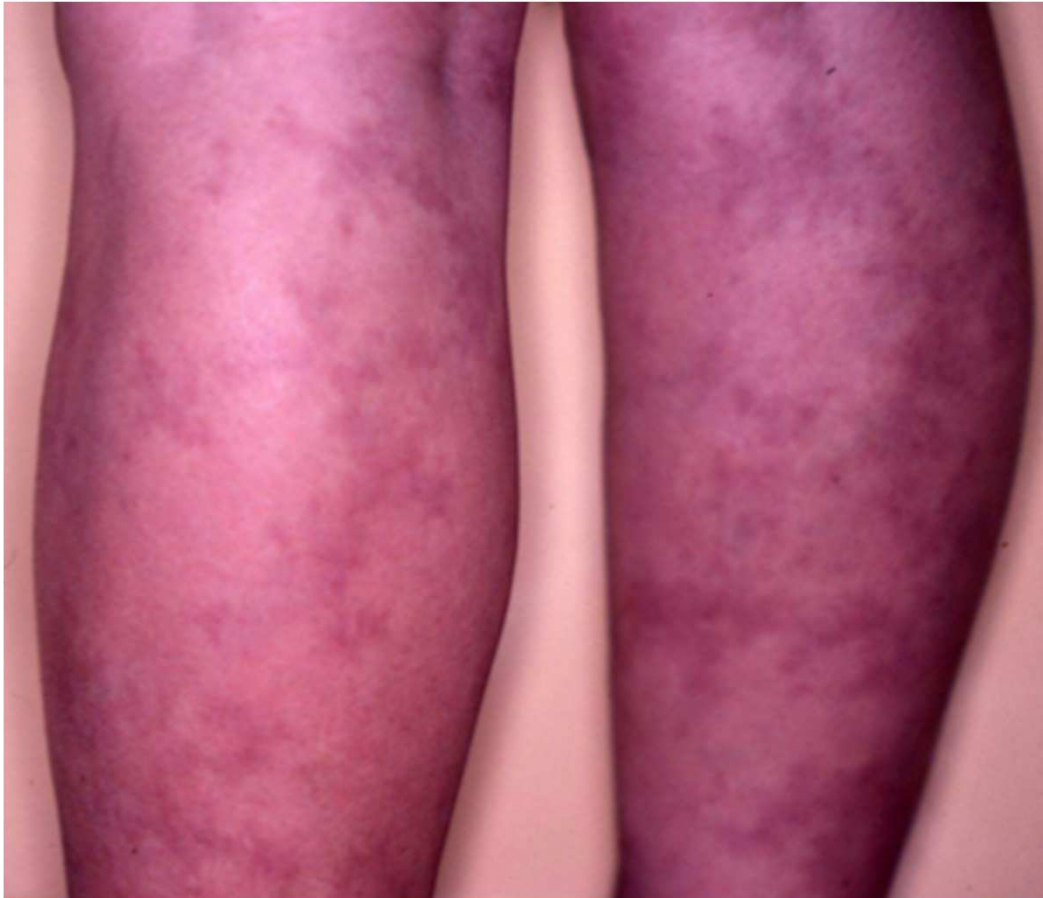
Pustules



Nodules



Livedo



Nécrose cutanée



Autres manifestations cutanées

- Aphtes, ulcérations buccales
- Pyoderma gangrenosum
- Thrombophlébites superficielles
- Xanthomes palpébraux
- Hyperplasie gingivale
- ...

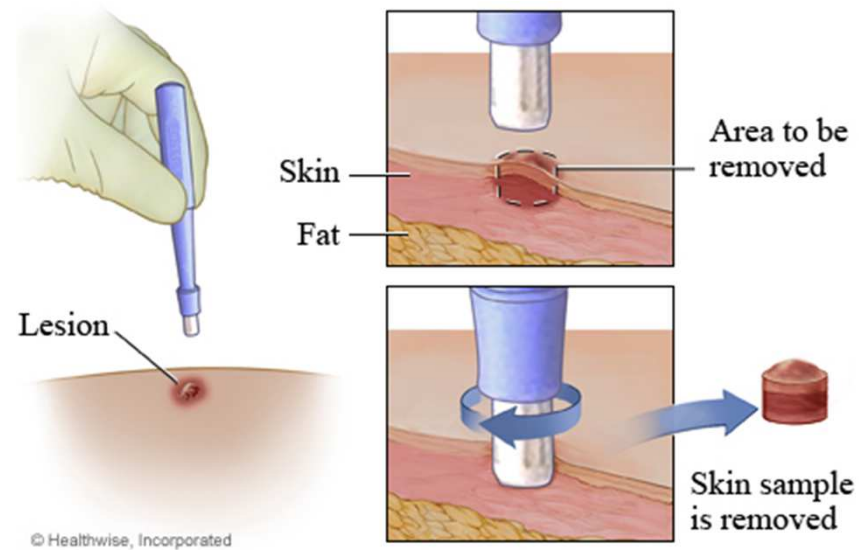


Biopsie cutanée

- Confirmer la vascularite
- Type de vaisseaux atteint :
 - Petit calibre : tout type de vascularite (sauf PAN)
 - Moyen calibre : évocateur de PAN
- Nature de l'infiltrat :
 - PNN / lymphocytaire / granulomateux
- Immunofluorescence cutanée directe :
 - Intérêt étiologique limité
 - (IgA)

Biopsie cutanée

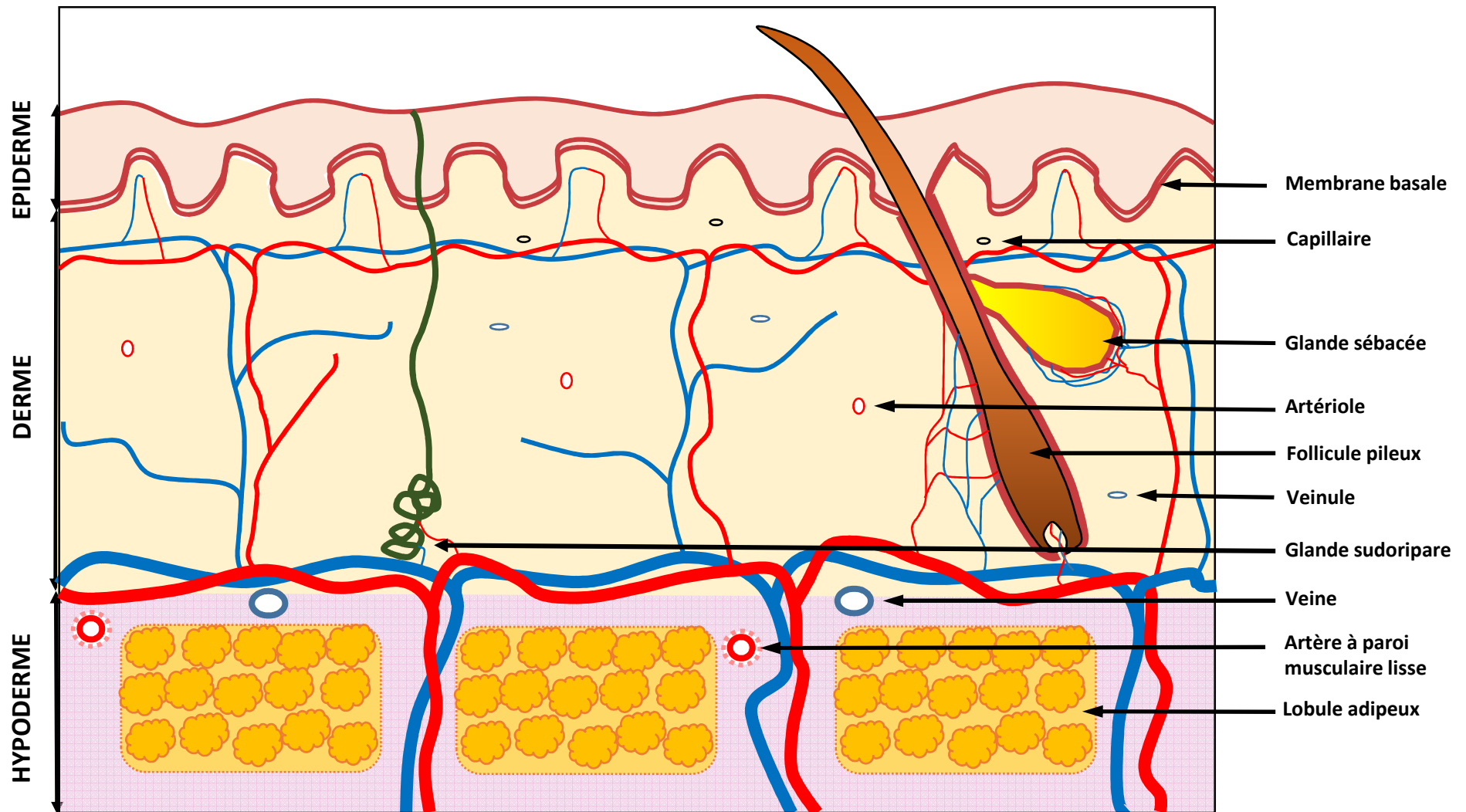
Au punch

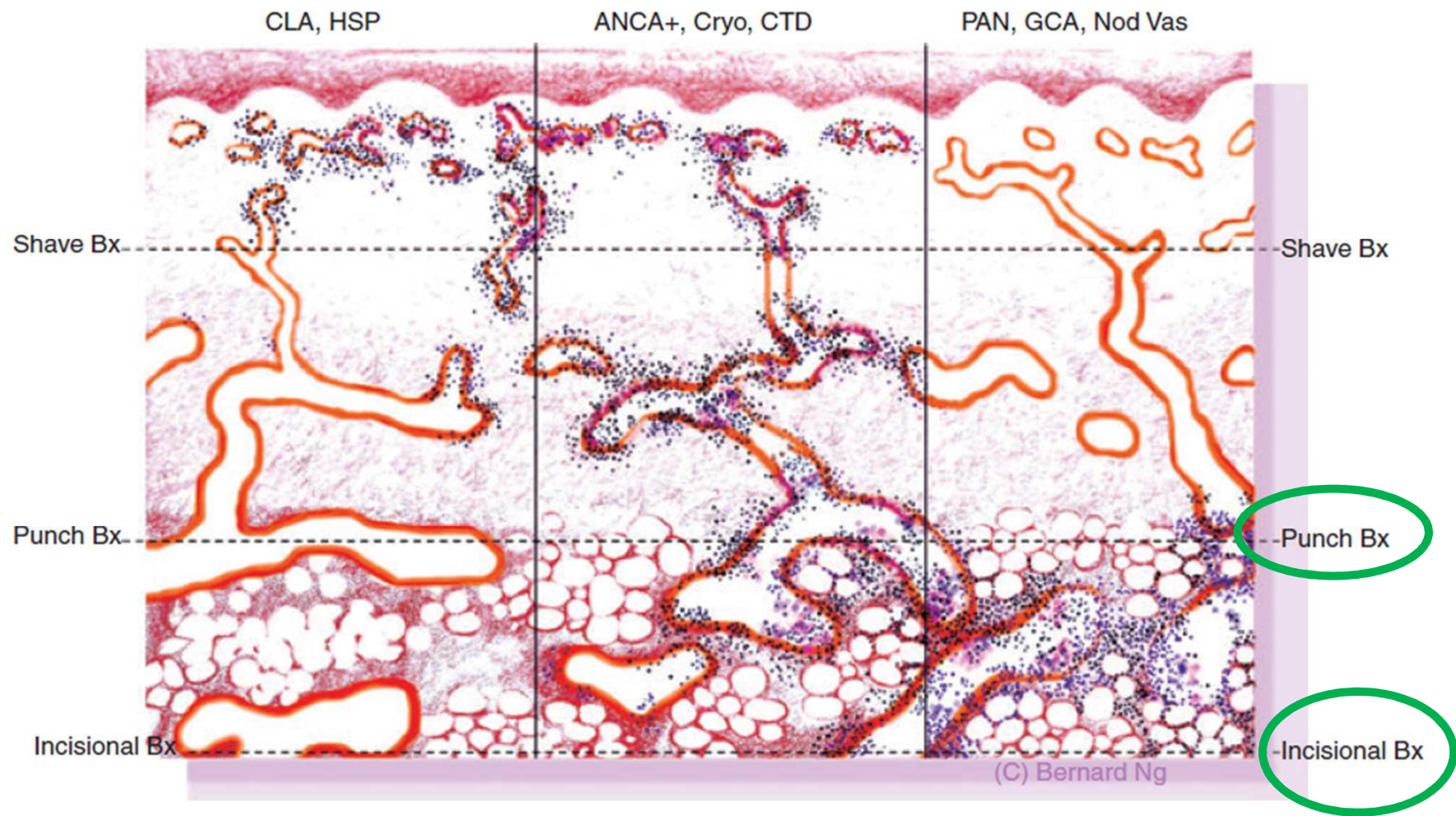


Au fuseau



Schéma d'une coupe histologique de peau normale



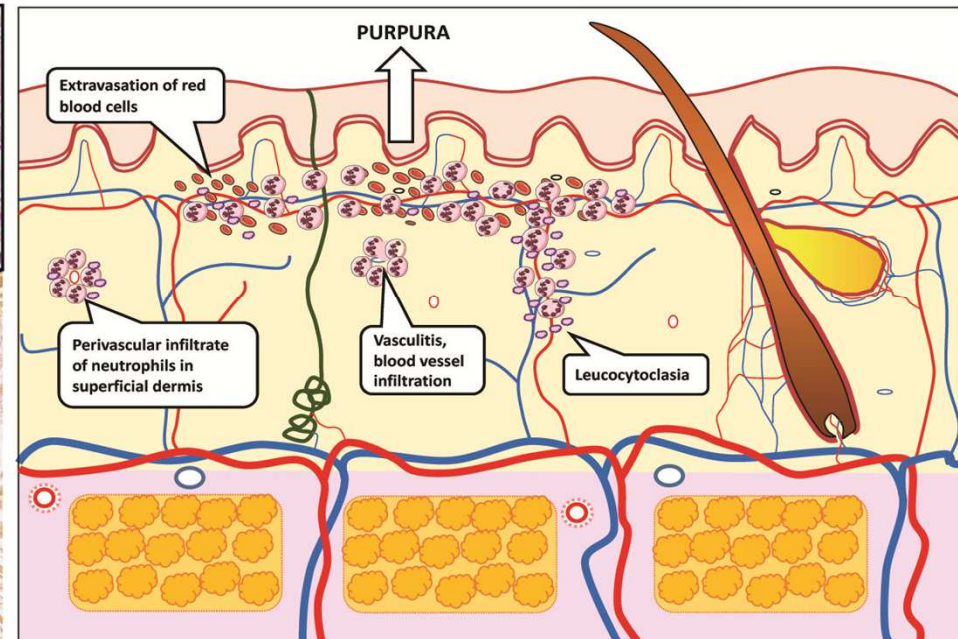
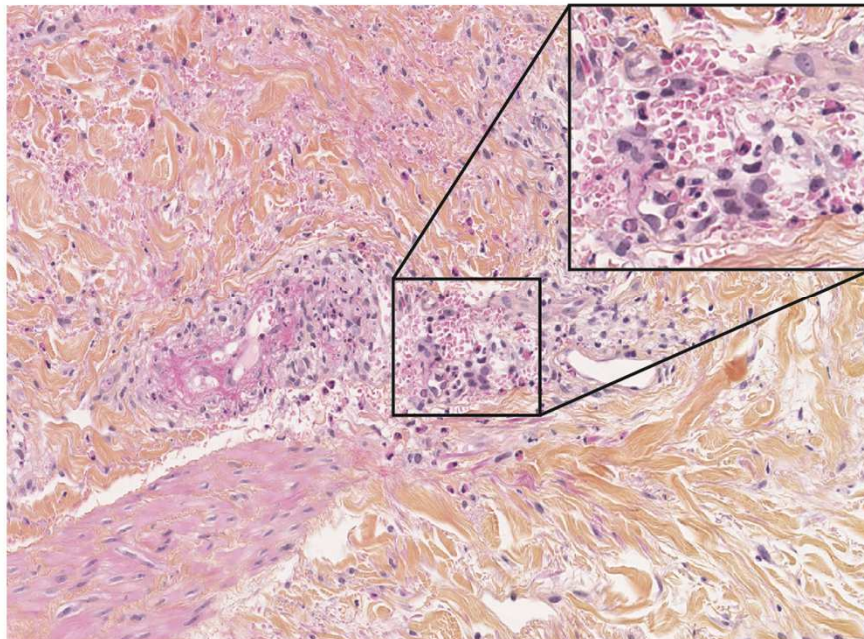


CLA = Cutaneous Leucocytoclastic angiitis
HSP = Henoch Schönlein Purpura
CTD = Connective Tissue Disease
GCA = Giant Cell Arteritis
Nod Vasc = Nodular Vasculitis

Carlson, Histopathology, 2010



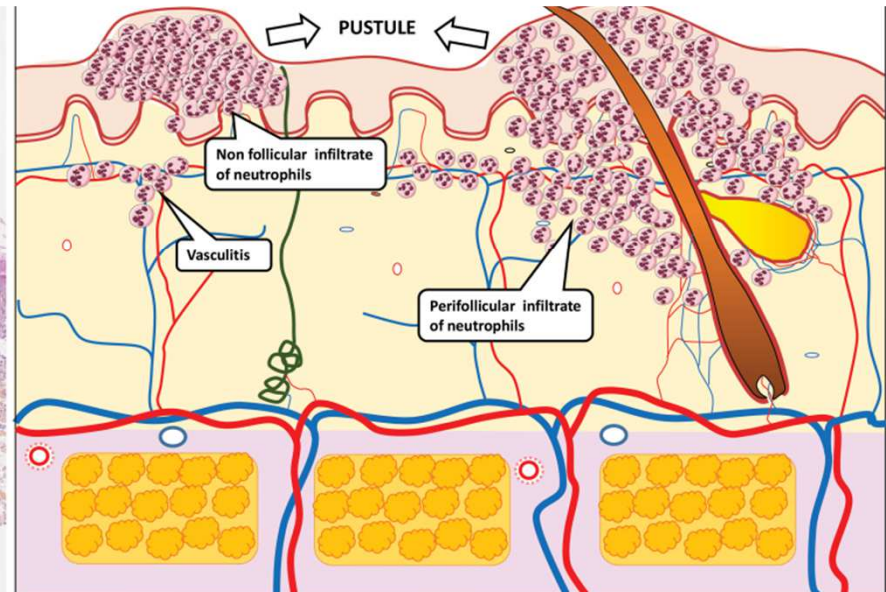
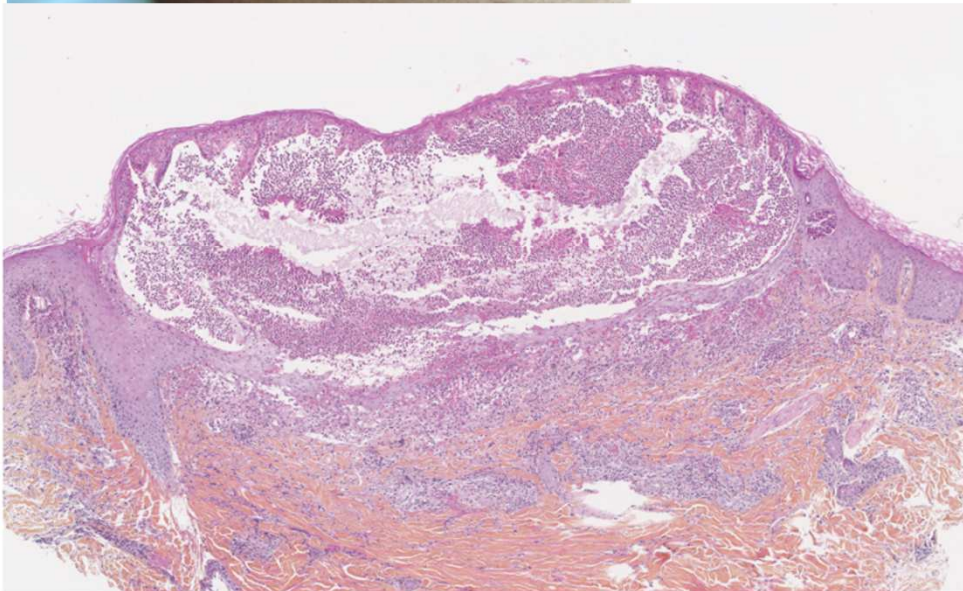
Purpura
= petit calibre





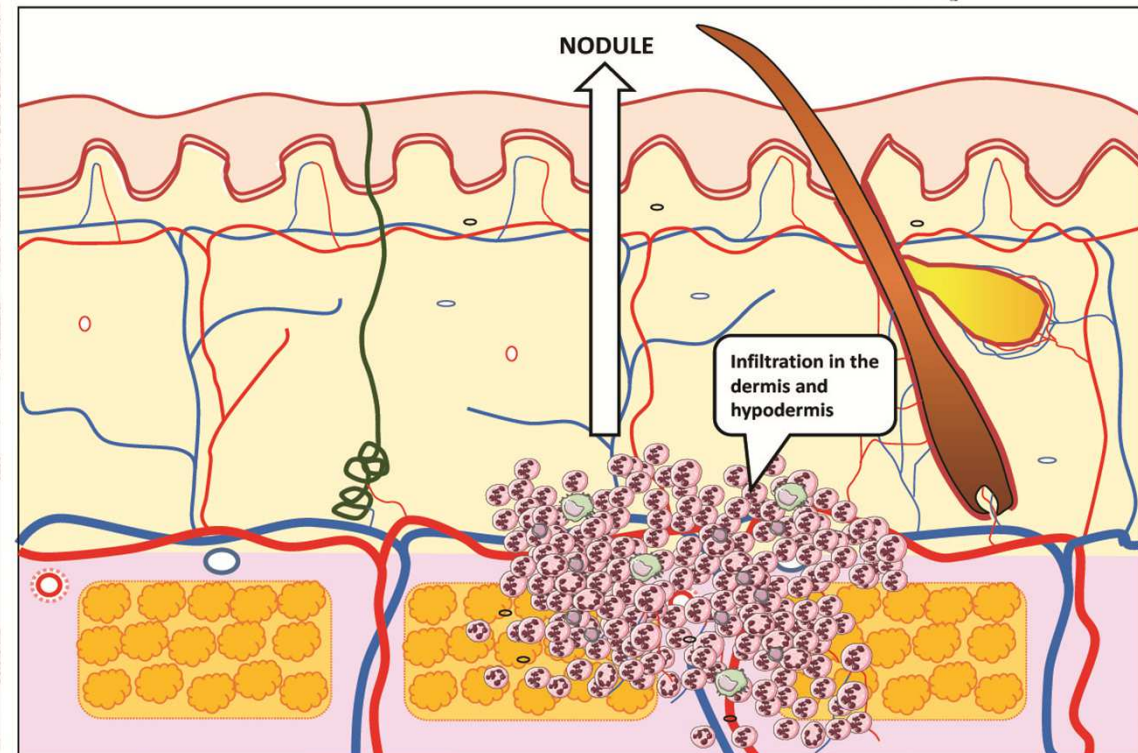
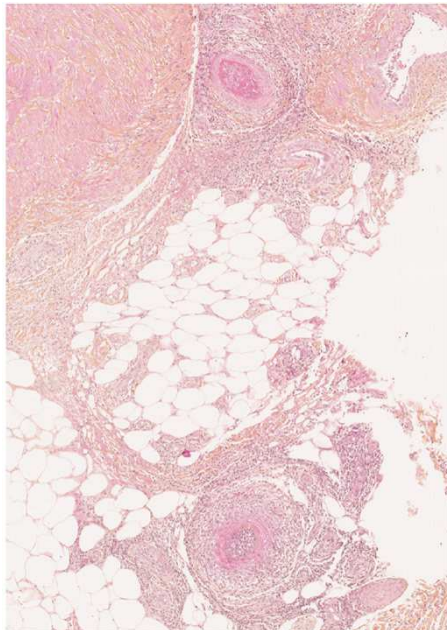
Pustule

= petit calibre



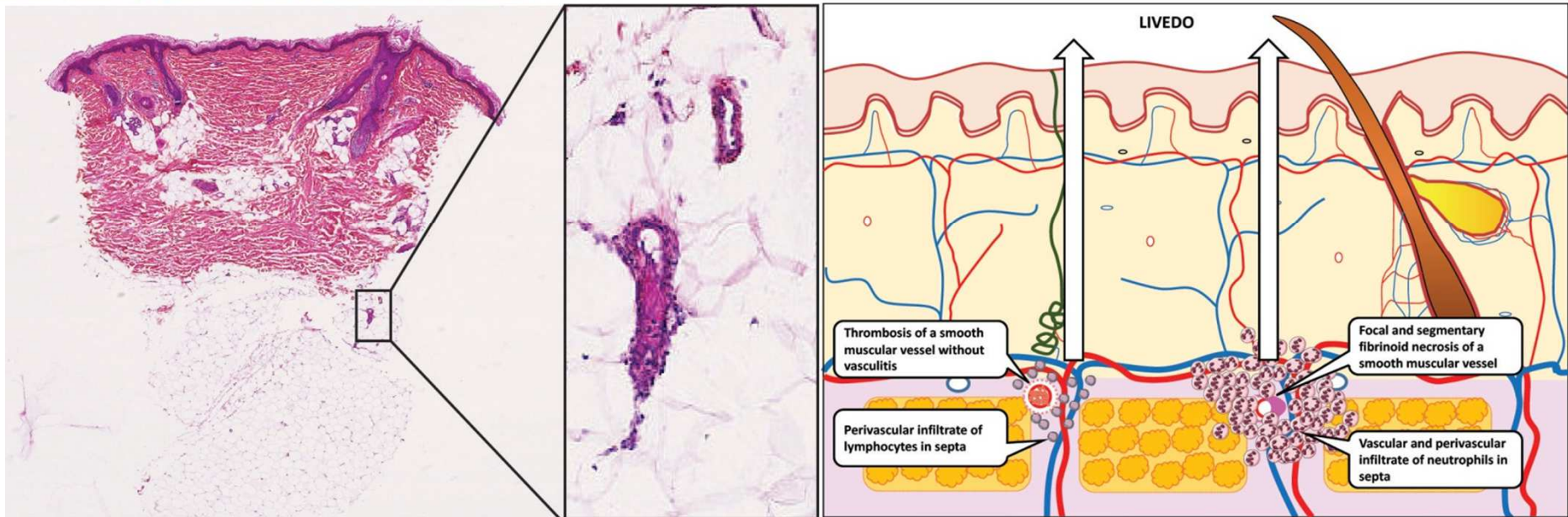


Nodule
= petits +/- moyens
calibres



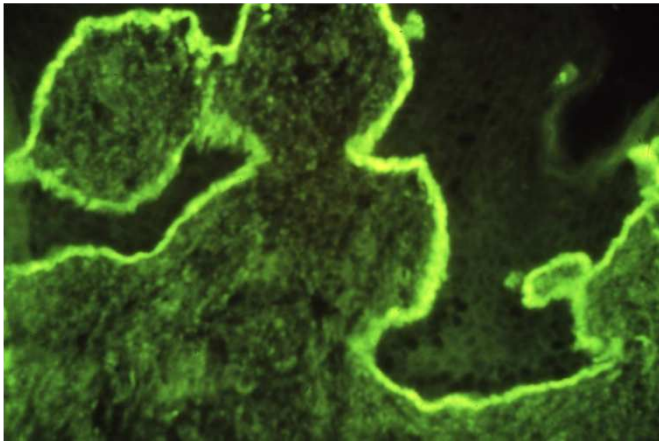


Livedo
= moyen calibre



Type d'infiltrat

- **Vascularite leucocytoclasique = neutrophilique**
 - Leucocytoclasie = débris de PNN, pas synonyme de vascularite
 - Résultat d'un processus physiopathologique commun
 - Dépôt de complexes immuns
- **Lymphocytaire**
 - Stade évolutif des vascularites leucocytoclasiques
 - Primitivement lymphocytaire (artérite maculeuse lymphocytaire)
 - Infiltrat lymphocytaire péri vasculaire, satellite d'un processus thrombotique
- **Granulomateux**
 - Dans la paroi des vaisseaux : ACG
 - À distance : GPA, GEPA
 - Diagnostic différentiel : infection, sarcoïdose, Crohn, métastase cutanée



Immunofluorescence cutanée directe

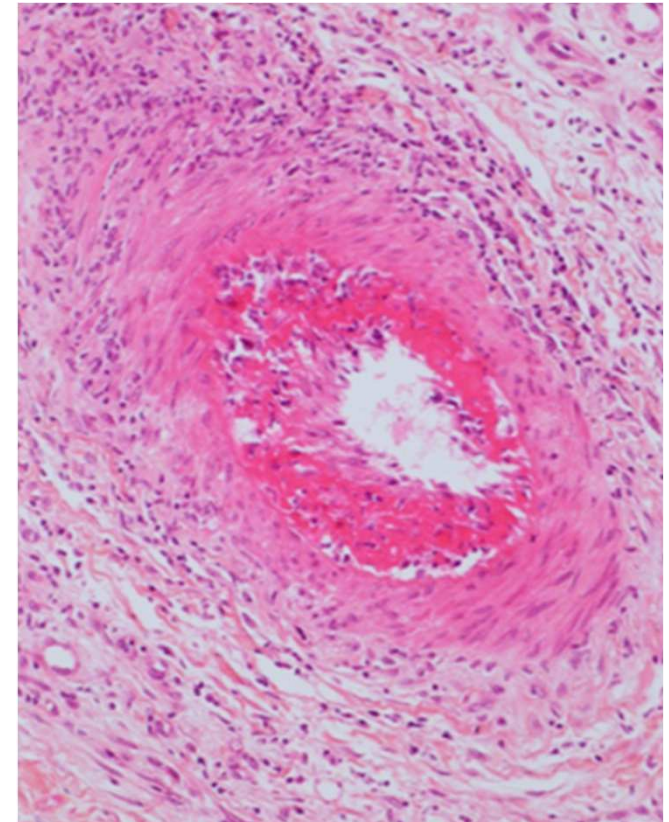
- **IgA +++ : vascularite à IgA**
- IgG, IgM, IgA et/ou C3 : cryoglobulinémie
- Age des lésions +++
 - < 48h : Ig + 100%
 - < 72h : Ig + 70%
 - > 72h : seul dépôt de C3
- IFD +
 - sans lésion histologique n'a pas de valeur
- IFD –
 - n'élimine pas le diagnostic de vascularite ++

PAN : Périartérite noueuse



PAN : histologie

- Biopsie en cône :
 - Vascularite artères moyen +/- petit calibres
 - Jonction dermo-hypodermique
 - Nécrose fibrinoïde
 - Infiltrat inflammatoire :
PNN +++ → lympho-histiocytaire
 - (Thrombose rare)
- IFD : souvent négative
(dépôts IgM et C3)



PAN systémique

- Manifestations cutanées :
28 à 60%
- = 1ers signes dans 33% des cas
 - **Purpura 19%**
 - **Livedo 17%**
 - **Nodules 15%**
 - Urticaire 6%
 - Nécrose 4%
 - Hémorragies en flammèches
- Moins d'atteinte cutanée si associée VHB (35% vs 58%)



Kluger et al, BJD, 2008
Pagnoux, A&R 2010

PAN cutanée

- **Nodules : 74-80%**
 - **Livedo : 56-74%**
 - **Ulcérations : 8-51%**
 - Erythème ou pigmentation
 - Nécroses, atrophie blanche, acrocyanose, Raynaud
-
- 97% membres inférieurs
 - 33% Membres supérieurs
 - 8% Tronc



*Morgan AJ et al. Inter J Dermatol 2010; 49: 750-6.
Buffiere-Mogado A et al. J Am Acad Dermatol 2015*

PAN cutanée

- **Signes extra-cutanés :**
 - Arthralgies 70%
 - Myalgies 30%
 - Atteinte neurologique 9-22% , dans le territoire de l'atteinte cutanée
 - toujours sensitive, jamais motrice
 - EMG systématique
- **Maladie indolore et chronique**
- **Rémission complète dans 54% des cas à 10 ans**
- Pas d'essais cliniques thérapeutiques
- Eviter les traitements agressifs
 - Abstention, repos
 - Contention veineuse
 - AINS
 - Dapsone (50 à 150 mg/j)
 - Colchicine
 - Corticothérapie
 - (MTX, AZA, MMF, RTX, EDX, IgIV...)

Chasset et al, Clinic Rev Allerg Immunol 2017

Nakamura et al, Arch Dermatol 2009







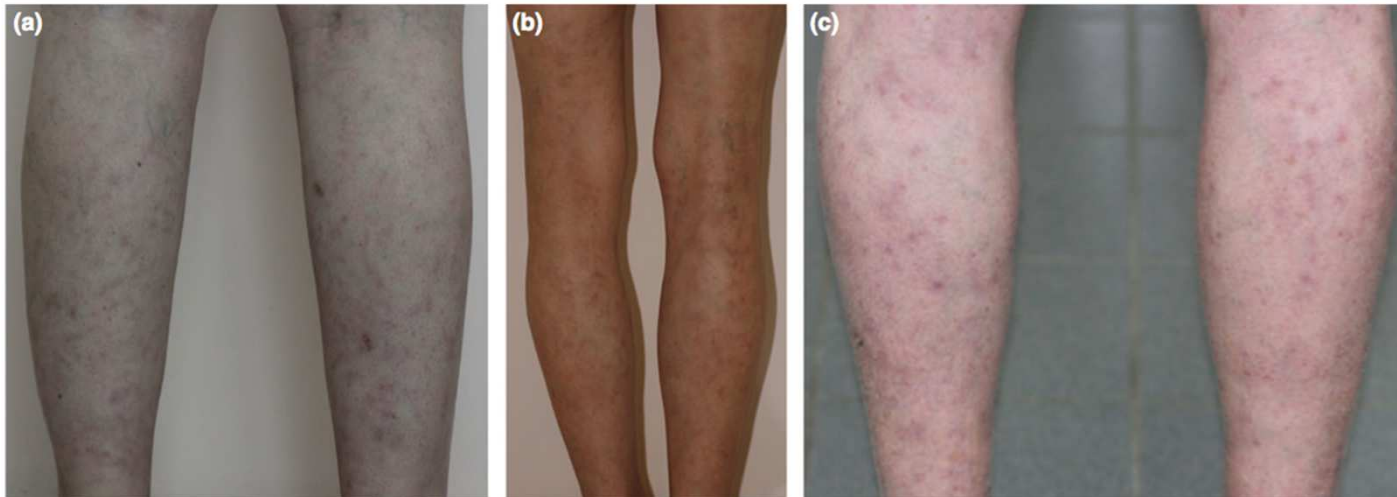






PAN versus artérite maculeuse lymphocytaire

- Macules réticulées érythémateuses ou pigmentées des MI, sans ulcération
- Biopsie :
 - Infiltrat **lymphocytaire** d'une artériole **sans PNN**
 - **Anneau hyalinisé intra luminal de fibrine**
 - Absence de rupture de la lame élastique interne



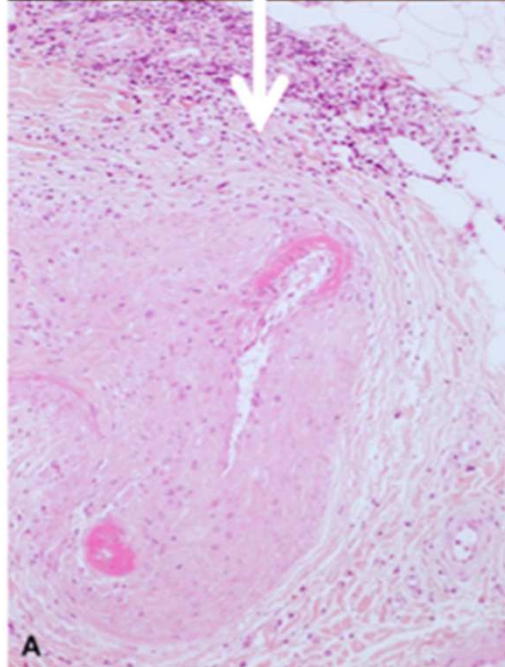
Livedo infiltré



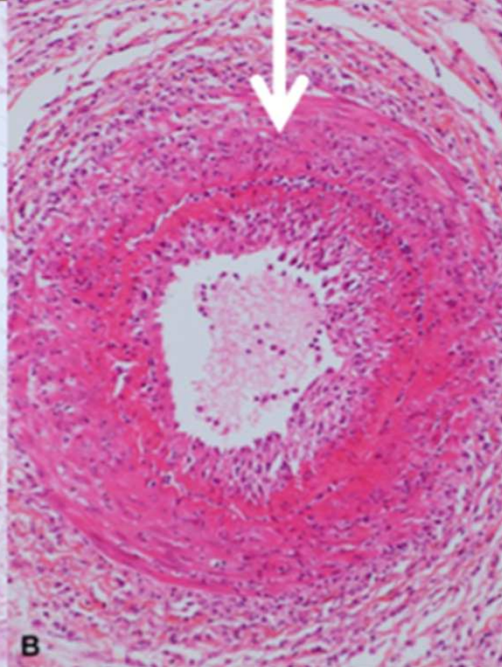
Livedo infiltré



AML
Infiltrat lymphocytaire



PAN
Infiltrat PNN



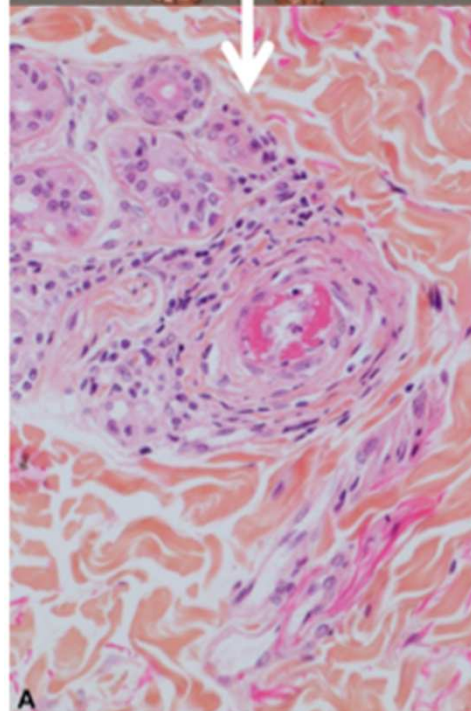
Lésions
érythémateuses
ou pigmentées
non infiltrées



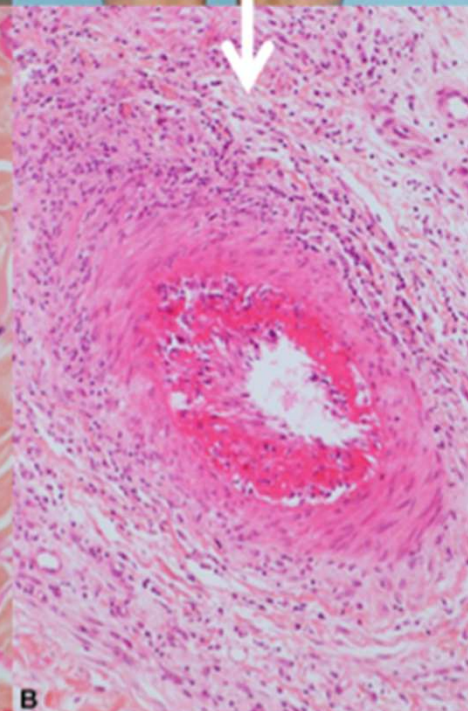
Lésions
érythémateuses
ou pigmentées
non infiltrées



AML
Infiltrat lymphocytaire

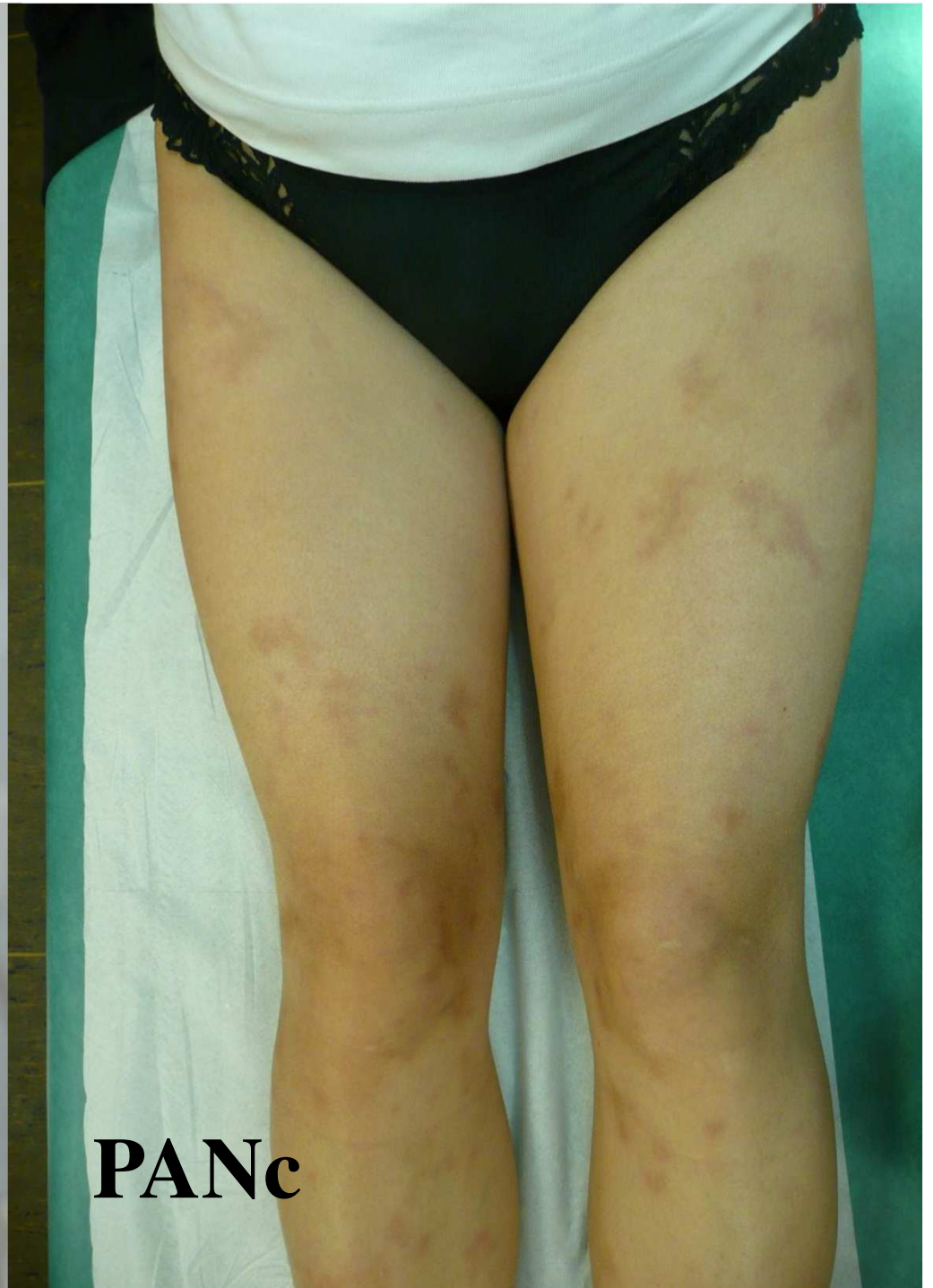


PAN
Infiltrat PNN





AML



PANc

PAN versus PAM

	MPA	PAN	P	PAN-HBV-	PAN-HBV+	P
Overall	71 (44)	110 (44)	NS	78 (54)	32 (30)	0.0002
Palpable purpura	43 (26)	48 (19)	0.026	34 (24)	14 (13)	NS
Livedo	19 (12)	42 (17)	NS	31 (22)	11 (11)	NS
Nodules	17 (10)	37 (15)	NS	30 (21)	7 (7)	NS
Urticaria	2 (1.2)	15 (6)	0.015	8 (6)	7 (7)	NS
Skin ulcer and/or necrosis	9 (6)	11 (4)	NS	9 (6)	2 (2)	NS
Oral ulcer	1 (0.6)	3 (1.2)	NS	2 (1)	1 (1)	NS
Genital ulcer	1 (0.6)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	NS

MPA, microscopic polyangiitis; PAN, polyarteritis nodosa; HBV+, infected by the hepatitis B virus; HBV-, not infected by the hepatitis B virus; NS, not significant; **bold**, P is significant.

ADA 2 (*gène CECR1*)

- Enfance/adulte
- Spectre clinique large +++
- Vascularite des vx de moyen (+/- petit) calibres
- Fièvre, arthralgie, myalgie, AVC, SNP
- Cytopénies, hypogammaglobulinémie
- Anti TNF, greffe de moelle



Chasset et al, Clin Rev Allerg Immunol 2017

ADA 2

- Livedo infiltré
- Nodules
- Ulcération
- Lésions ischémiques

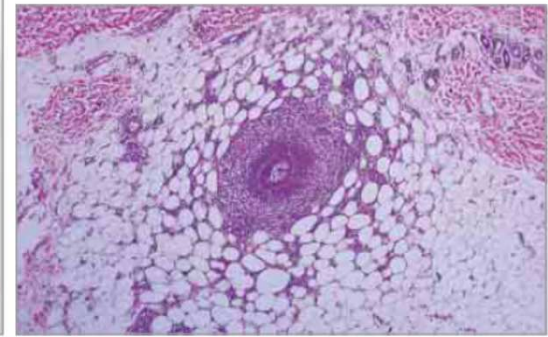
A Livedo racemosa



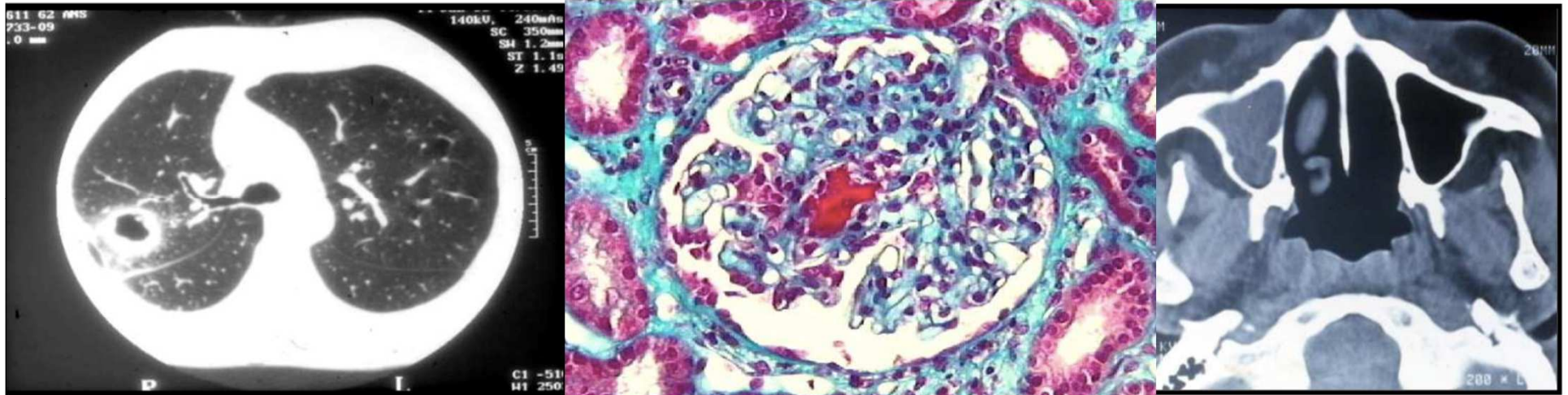
B Prominent findings in the feet



C Histopathology of livedo area



Vascularites associées aux ANCA



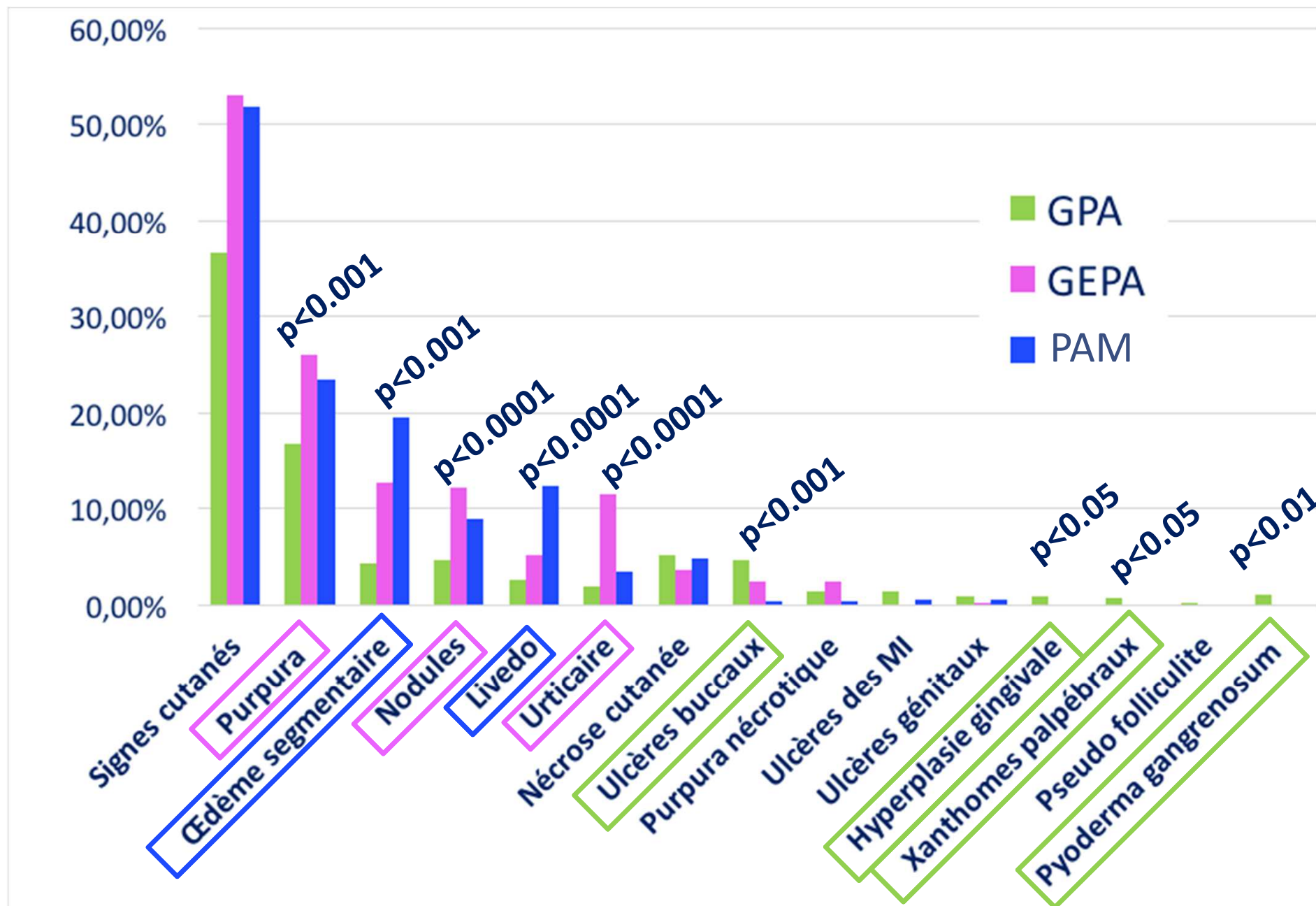
Fréquence des signes cutanés

	GPA	GEPA	PAM	Total
Total	743	436	374	1553
Signes cutanés	273 (37%)	231 (53%)	194 (52%)	698 (45%)

p<0,0001

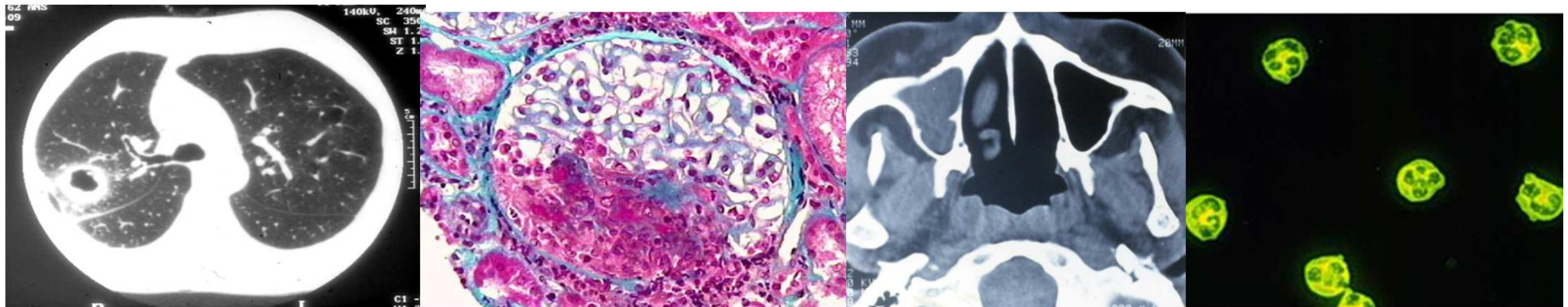
Atteinte cutanée significativement plus fréquente au cours de la **GEPA et de la **PAM****

Manifestations cutanées



GPA

- Poumon
- Rein
- ORL
- Vascularite nécrosante granulomateuse



GPA : atteinte cutanée

- Lésions dermatologiques spécifiques :

- Purpura
- Nodules
- Papules
- Ulcérations

- Lésions dermatologiques non spécifiques :

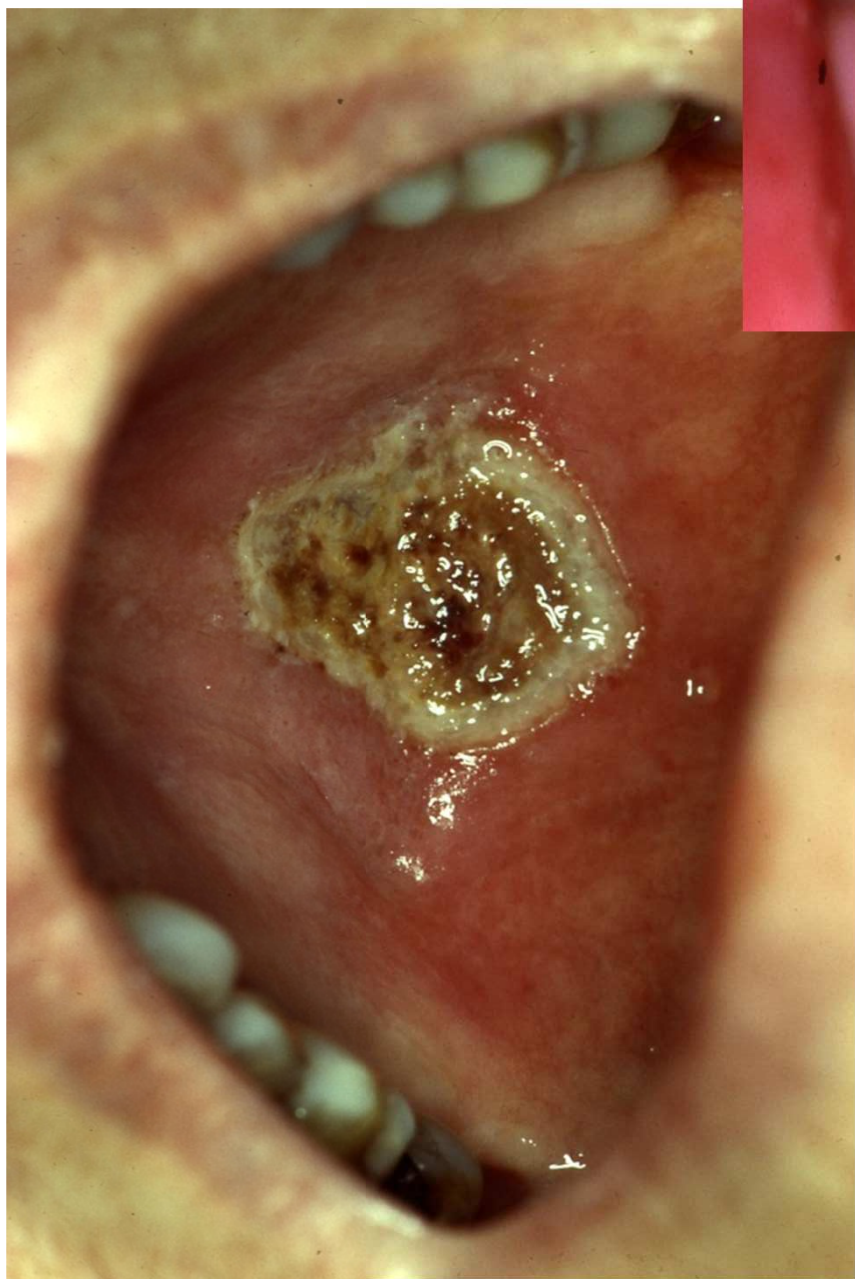
- sans vascularite ni granulome
- hyperplasie gingivale
- ulcérations muqueuses
- xanthomes palpébraux
- érythème noueux

















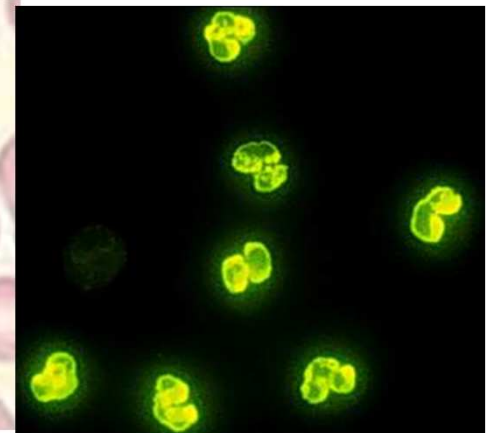
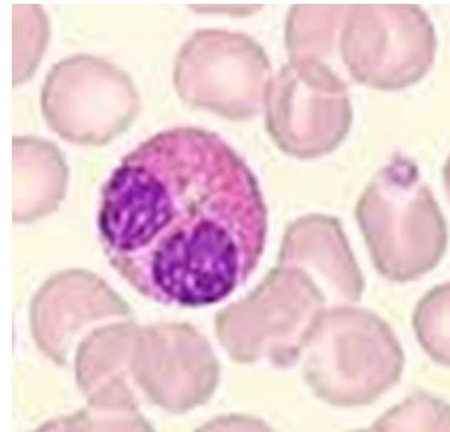
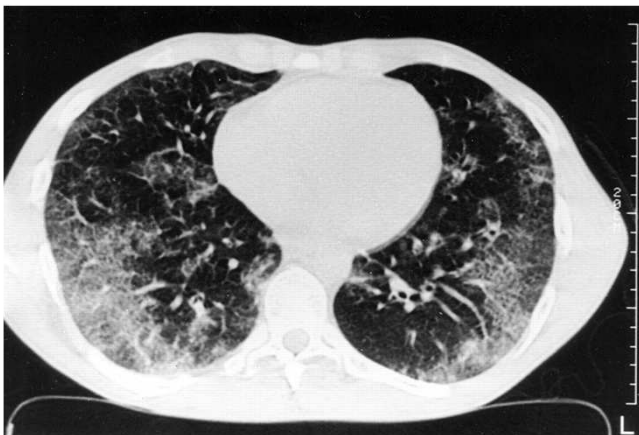






GEPA

- Asthme
- Infiltrats pulmonaires
- Anomalies sinusiennes
- Hyperéosinophilie
- Vascularite (peau, rein, nerf, tube digestif)
- Infiltrat éosinophilique histologique





















PAM

- Atteinte rénale : GNRP
- Atteinte musculo-squelettique
- Atteinte pulmonaire : HIA
- Vascularite nécrosante non granulomateuse







(a)



(b)

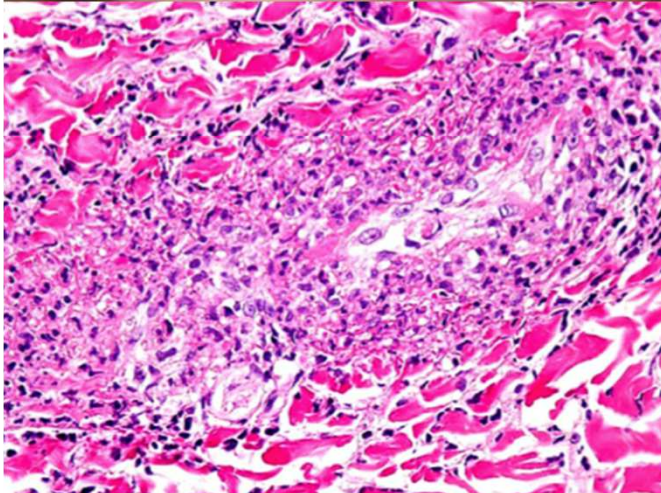


PAM

- **Purpura 78%**
- **Erythème 50%**
- **Livedo 13%**
- **Nodules 13%**
- Urticaire 3,5%
- Ulcération
- Erythema elevatum diutinum
- Hémorragies en flammèches

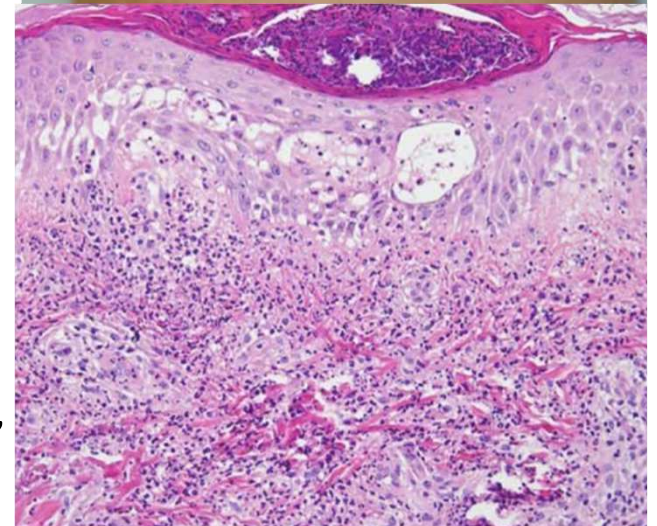


Yamada, DOJ, 2013



VLC, infiltrat PNN,
Leucocytoclasie

Pustule sous cornée
avec PNN, spongiose,
vésicules épiderme





Matériels et méthodes

Etude rétrospective, multicentrique, nationale, au sein de la base de données du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV)

Critères d'inclusion :

- **Vascularites associées aux ANCA**
 - **GPA**
 - **GEPA**
 - **PAM**
- **Remplissant les critères de Chapel Hill et/ou ACR**

Présentation selon l'atteinte cutanée *GPA*

<u>Caractéristiques</u>	<u>Signes cutanés +</u> n=273	<u>Signes cutanés –</u> n=470	p
Arthralgies	72%	52%	<0,0001
Signes pulmonaires	70%	71%	0,9
Nodules pulmonaires	20%	25%	<0,0001
Hémorragie alvéolaire	22%	16%	0,05
Signes cardio-vasculaires	23%	12%	0,0001
Signes digestifs	16%	9%	0,006
Signes rénaux	69%	52%	<0,0001
Créatinine	202 µmol/L	144 µmol/L	0,0004
Signes neurologiques	38%	32%	0,12
Pachyméningite	0	2,6%	0,005
SNP	25%	18%	0,04
Signe ORL	84%	82%	0,6

Présentation selon l'atteinte cutanée *GPA*

<u>Caractéristiques</u>	<u>Signes cutanés +</u> n=273	<u>Signes cutanés –</u> n=470	p
Arthralgies	72%	52%	<0,0001
Signes pulmonaires	70%	71%	0,9
Nodules pulmonaires	20%	25%	<0,0001
Hémorragie alvéolaire	22%	16%	0,05
Signes cardio-vasculaires	23%	12%	0,0001
Signes digestifs	16%	9%	0,006
Signes rénaux	69%	52%	<0,0001
Créatinine	202 µmol/L	144 µmol/L	0,0004
Signes neurologiques	38%	32%	0,12
Pachyméningite	0	2,6%	0,005
SNP	25%	18%	0,04
Signe ORL	84%	82%	0,6

Présentation selon l'atteinte cutanée *GEPA*

<u>Caractéristiques</u>	<u>Signes cutanés +</u> n=231	<u>Signes cutanés –</u> n=205	P
Arthralgies	44%	26%	0,0001
Fièvre >38	51%	39%	0,01
Signes ophtalmologiques	12,5%	4,5%	0,003
Signes pulmonaires	95%	95%	1
Nodules pulmonaires	7%	5%	0,3
Hémorragie alvéolaire	8%	0.5%	<0,0001
Signes cardio-vasculaires	32%	32%	1
Signes digestifs	29,5%	20,5%	0,04
Rectorragie ou méléna	4%	3%	0,6
Signes rénaux	24%	23%	0,7
Signes neurologiques	74%	67%	0,2

Présentation selon l'atteinte cutanée *PAM*

<u>Caractéristiques</u>	<u>Signes cutanés +</u> N=194	<u>Signes cutanés –</u> N=180	P
Arthralgies	63%	37%	<0,0001
Myalgies	57%	36%	<0,0001
Signes pulmonaires	38%	47%	0,09
Signes cardio-vasculaires	27%	22%	0,22
Signes digestifs	24%	16%	0,07
Rectorragie ou méléna	5%	1%	0,04
Signes rénaux	63%	73%	0,05
Créatinine	172 µmol/L	266 µmol/L	0,0002
Signes neurologiques	66%	46%	0,0003
SNP	59%	39%	0,0002

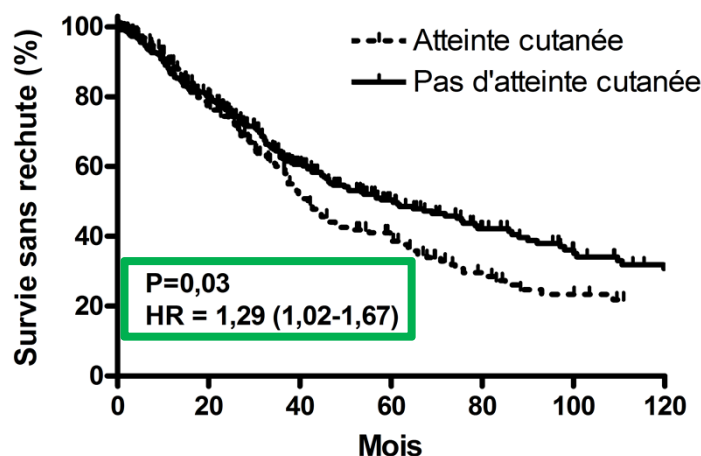
Présentation selon l'atteinte cutanée *PAM*

<u>Caractéristiques</u>	<u>Signes cutanés +</u> N=194	<u>Signes cutanés –</u> N=180	P
Arthralgies	63%	37%	<0,0001
Myalgies	57%	36%	<0,0001
Signes pulmonaires	38%	47%	0,09
Signes cardio-vasculaires	27%	22%	0,22
Signes digestifs	24%	16%	0,07
Rectorragie ou méléna	5%	1%	0,04
Signes rénaux	63%	73%	0,05
Créatinine	172 µmol/L	266 µmol/L	0,0002
Signes neurologiques	66%	46%	0,0003
SNP	59%	39%	0,0002

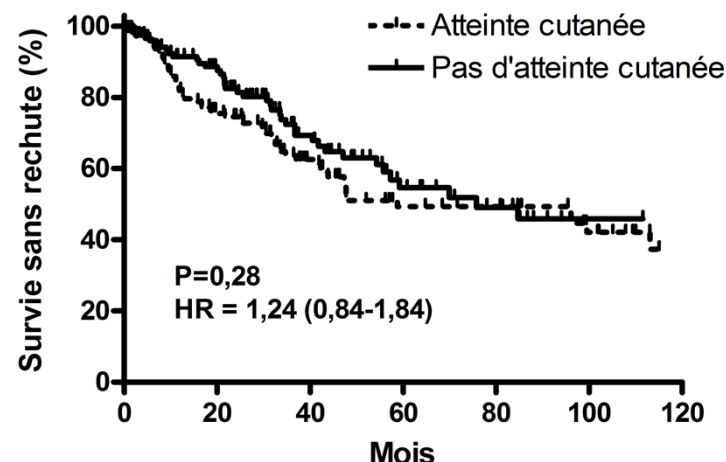
Pronostic selon l'atteinte cutanée

Survie sans rechute

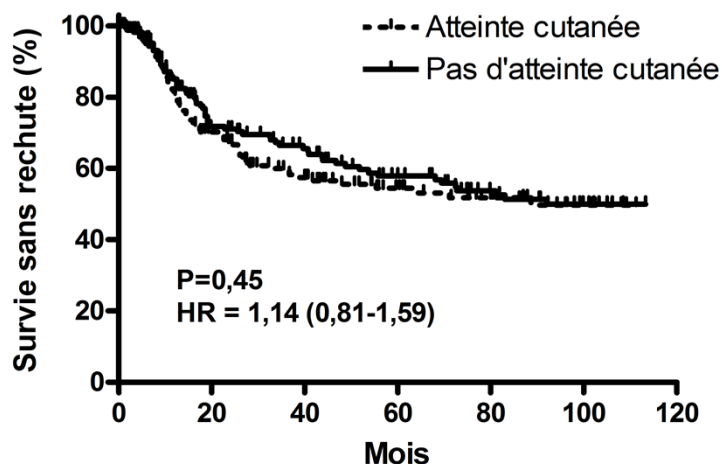
GPA



PAM



GEPA

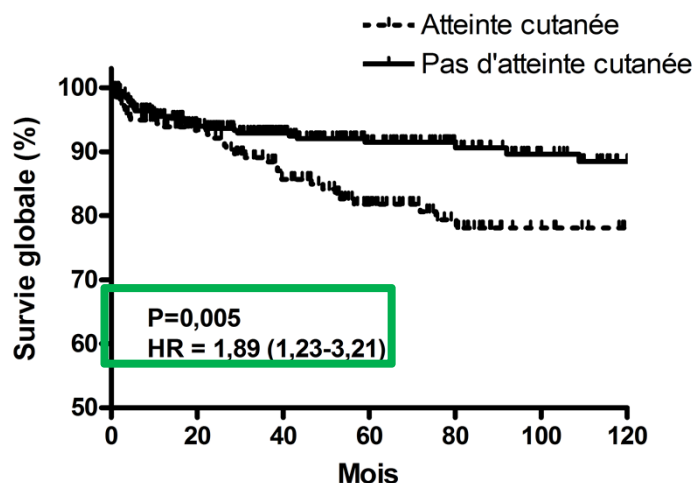


Atteinte cutanée était associée à une moins bonne survie sans rechute au cours de la **GPA, HR 1,29 [1,02 – 1,67], $p=0,03$, mais pas au cours des autres VAA**

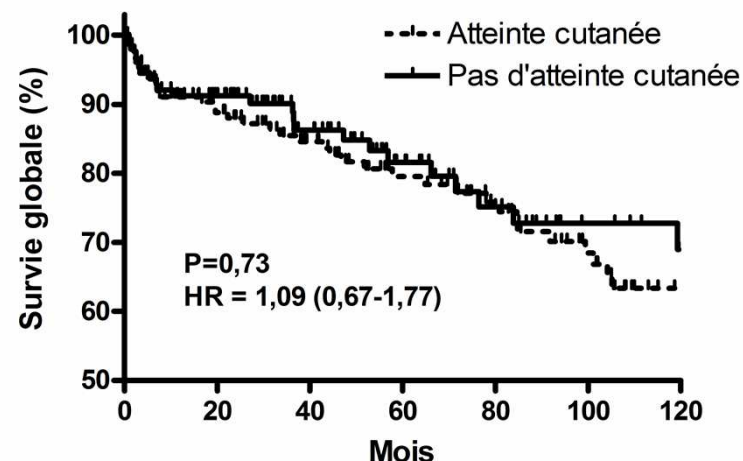
Pronostic selon l'atteinte cutanée

Survie globale

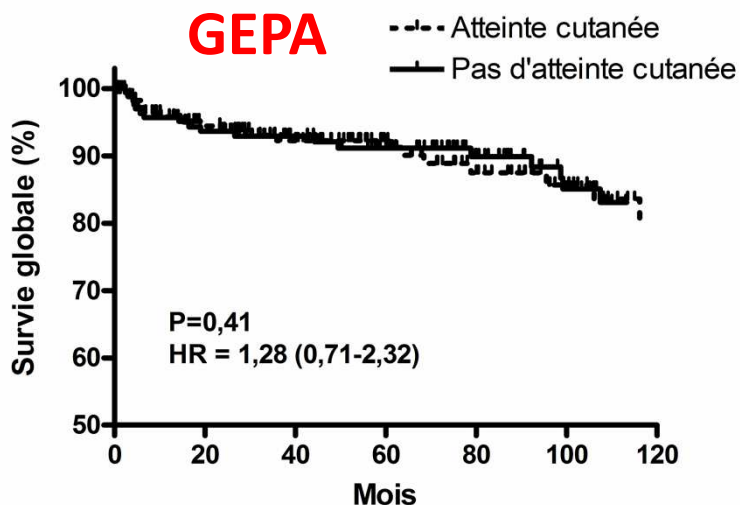
GPA



PAM



GEPA



Atteinte cutanée était associée à moins bonne survie globale au cours de la **GPA**,
 $HR 1,89 [1,23-3,21]$, $p=0,005$,
mais pas au cours des autres VAA

Au total, l'atteinte cutanée

- **Manifestations plus « vascularitiques » au cours de la GPA et de la GEPA**
- **Moins d'atteinte rénale au cours de la PAM**
- **Mauvais pronostic au cours de la GPA mais pas au cours des autres VAA**

Corrélations anatomo-cliniques

	GPA	GEPA	PAM	Total
Purpura	11	5	1	17
Nodule	6	2	3	11
Papule	3	2	0	5
Urticaire	1	4	0	5
Ulcère	2	0	0	2
Macule	0	1	0	1
Livédo	0	2	0	2
Bulle	0	1	0	1
Pustule	1	0	0	1
Œdème	0	1	0	1
Total	24	18	4	46

Corrélations anatomo-cliniques

Vascularite

	GPA (n=24)	GEPA (n=18)	PAM (n=4)
Vascularite, n (%)	16 66.7%	6 33.3%	3 75%
Leucocytoclasie	16	6	3
Nécrose fibrinoïde	14	6	3
Type et profondeur des vaisseaux atteints			
Vx de petit calibre	10	5	0
Vx à paroi musculaire lisse	2	0	1
Vx de petit calibre et à paroi musculaire lisse	4	1	2

Corrélations anatomo-cliniques

Type d'infiltrat inflammatoire

	GPA (n=24)	GEPA (n=18)	PAM (n=4)
<u>Infiltrat inflammatoire, n (%)</u>	24 100%	15 83.3%	4 100%
Neutrophiles (<i>intense</i>)	14	7	2
Eosinophiles (<i>intense</i>)	1	6	1
<u>Granulome, n (%)</u>	15 62.5%	8 44.4%	3 75%
Vascularite granulomateuse	4	3	2
Granulomes péri vasculaire	3	1	0
Granulomes palissadiques nécrosant extravasculaires	3	2	1
Granulomes sarcoïdosiques	4	1	1
Granulomes interstitiels de type DIG	5	4	0
Pas de vascularite ni granulome, n (%)	3 12.5%	7 38.9%	0 0%

Corrélations anatomo-cliniques

Purpura

n=17



⇒ **Vascularite +++ granulomateuse**

⇒ **Vaisseaux de petits calibres**

Corrélations anatomo-cliniques

Nodule

n=11



⇒ Vascularite des vaisseaux de petit calibre et à paroi musculaire lisse

⇒ Granulome presque constant

- Sarcoïdosisique
- Vasculaire

Corrélations anatomo-cliniques

Papule

n=5



⇒ Absence de vascularite

⇒ Infiltrat granulomateux +++
• polymorphe

Corrélations anatomo-cliniques

Urticaire

n=5



⇒ Vascularite rare

⇒ Granulome +++ de type DIG

Conclusion

- Fréquent ++
- Polymorphes
- Intérêt majeur pour confirmer vascularite
- Intérêt limité pour diagnostiquer le type de vascularite
- Parfois signe de gravité de la vascularite



MERCI POUR VOTRE ATTENTION