

Manifestations cutanées du SAPL

Consensus international sur les critères de classification du SAPL

Dits « critères de Sydney »

SAPL: *1 critère clinique + 1 critère biologique*

→ *Critère biologique présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle
Entre 12 semaines et 5 ans après l'évènement clinique*

Consensus international sur les critères de classification du SAPL

Dits « critères de Sydney »

➤ Critères cliniques

- **Thrombose vasculaire** (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire)
1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie
A l'exception des phlébites superficielles
- **Morbidité obstétricale**
 - **1 mort inexpliquée** d'un fœtus morphologiquement normal
A partir de la 10e semaine de grossesse
OU
 - **1 naissance prématurée** d'un nouveau né morphologiquement normal
Avant la 34e semaine de grossesse
En rapport avec la survenue d'une éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire
OU
 - **3 fausses couches consécutives inexpliquées**
Avant la 10e semaine de grossesse
Après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques

Consensus international sur les critères de classification du SAPL

Dits « critères de Sydney »

➤ Critères biologiques

- Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M
A un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99e percentile)
Selon une technique ELISA standardisée
- Anticoagulant circulant de type lupique (ACC)
Détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)
- Anticorps anti-béta2 glycoprotéine 1 (anti B2GP1) IgG et/ou M
A un titre > au 99e percentile
Selon une technique ELISA standardisée

Epidémiologie SAPL

- Prévalence des aPL chez les sujets sains: entre 1 et 5 % ⁽²⁾
→ Augmentation de la prévalence des aPL avec l'âge et les maladies chroniques
- Environ 30% des patients atteints de LES sont porteurs d'aPL
et 30% porteurs d'anticoagulant circulant ^(3, 4)
- 50 à 70% des patients lupiques porteurs d'apL développeront un SAPL dans les 20 ans ⁽⁵⁾

Les APL doivent systématiquement être recherchés chez toute patiente lupique puisque les femmes ayant une telle biologie sont exposées à une morbidité obstétricale augmentée

Situations cliniques avec aPL souvent non pathogènes en dehors des maladies auto-immunes

- Sujets sains surtout si **âgés** ou **parents d'un individu avec SAPL**
- **Médicaments:** bêtabloquants, Interféron- α , phénytoïne
- **Infections :** Endocardites bactériennes, Lyme, Syphilis, Parvovirus B19, VIH, EBV, Hépatites virales
- **Cancers solides, hémopathies malignes, immunoglobulines monoclonales**

Principales manifestations cutanées

1. Livédo
2. Ulcérations cutanées
3. Gangrènes digitales
4. Phlébites superficielles
5. Nécrose cutanée extensive superficielle
6. Anétodermie
7. Hémorragies en flammèches sous-unguéales

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

Phlébites
superficielles

Nécroses
cutanées
extensives

Anétodermie

Hémorragies
sous-
unguéales

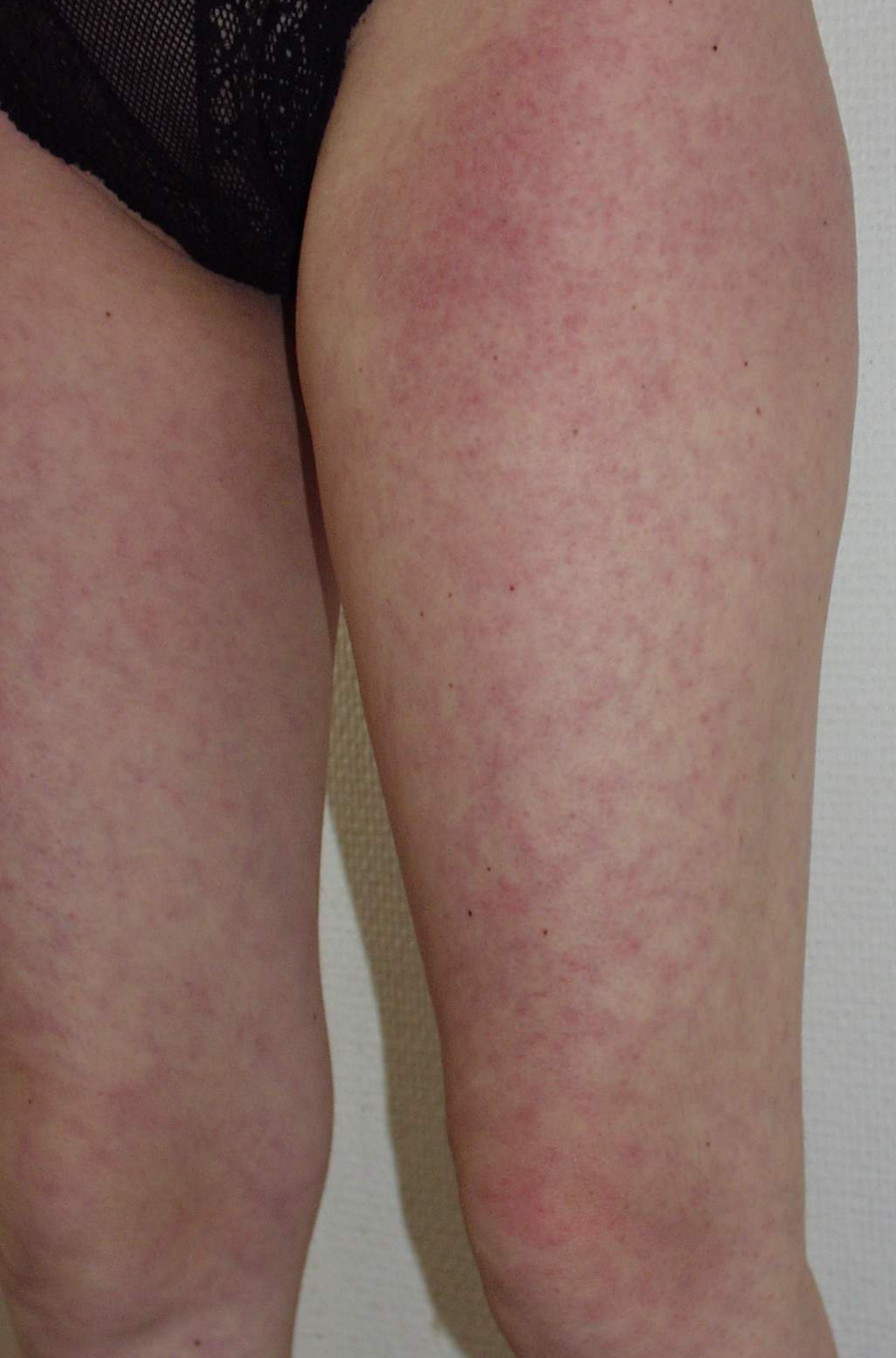
Epidémiologie

Prévalence du livedo au cours du SAPL: varie de 16 à 25 %⁽⁶⁾

Clinique

Livédo ramifié (racemosa)

- Mailles irrégulières, ouvertes et asymétriques
- Suspendu ou diffus
- Localisé aux 4 membres + sur le tronc et/ou les fesses
→ Parfois associé à un livedo physiologique des membres
- Erythémateux, parfois purpurique
- Non douloureux
- Non infiltré
→ *à la différence du livedo des vasculites*
- Associé à un acrocyanose dans moins d'un tiers des cas ⁽⁶⁾



Livédo

*Service de Dermatologie
CHU Nord*

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

Phlébites
superficielles

Nécroses
cutanées
extensives

Anétodermie

Hémorragies
sous-
unguéales

Le Livedo du SAPL est un **livedo ramifié** ⁽⁶⁾

A ne pas confondre avec le Livedo réticularis

Livedo réticularis	Livedo racémosa
Souvent secondaire à un trouble vasomoteur	Non secondaire à un trouble vasomoteur
Petites mailles, fines, fermées et symétriques	Mailles irrégulières et ouvertes, asymétriques

Syndrome de Sneddon

*Décrit initialement par Rook et Champion en 1960⁽⁷⁾
Authentifié par Sneddon en 1965⁽⁸⁾*

Association

Livedo racémosa

+

**Accidents ischémiques cérébraux
transitoires ou constitués**

- Associé ou non aux antiphospholipides
- Mailles plus larges⁽⁹⁾

Histologie

- Le plus souvent non contributive ⁽⁶⁾
- **Hyperplasie vasculaire non spécifique**
- *Rarement*: endartérite oblitérante cellulaire ou fibrosante
→ Signe de thrombose préalable ancienne
- *Exceptionnellement*: thrombose d'une artériole de moyen calibre
→ Rare en l'absence de lésion nécrotique

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

Phlébites
superficielles

Nécroses
cutanées
extensives

Anétodermie

Hémorragies
sous-
unguéales

Pronostic

Le Livédo est un **marqueur cutané du phénotype artériel du SAPL** (6, 10-12)

Associé à

- Valvulopathies cardiaques
- Thromboses de la microcirculation rénale
- Thromboses artérielles cérébrales et extracérébrales + migraines
- HTA (> 160-90 mmHg)

Moins souvent observé chez les sujets ayant un phénotype uniquement veineux du SAPL ⁽¹⁰⁾

Livédo

Ulcérations cutanées

Gangrènes digitales

Phlébites superficielles

Nécroses cutanées extensives

Anétodermie

Hémorragies sous-unguéales

Epidémiologie

- En cas de LES
→ Anticorps anti-cardiolipine présents chez 87 % des malades présentant des ulcérations cutanées ⁽¹³⁾

Clinique

- **Ulcères post-phlébitiques**

- Rarement inauguraux
- Observés à la suite de TVP, plus ou moins extensives ou récidivantes
- Associé à un syndrome post phlébitique (œdème, dermite ocre, lipodermatosclérose)

- **Ulcérations secondaires à des nécroses cutanées**

- Dans le cadre d'une **vasculite livédoïde** (ou atrophie blanche)

Vasculite livédoïde

- **Pseudovasculite thrombosante de la microvascularisation dermique**
- **Expression clinique d'un processus thrombotique** de causes multiples
 - Dont le SAPL
 - Essentielle (primitif, idiopathique)
ou
 - Secondaire à des connectivites ou autres anomalies thrombogènes

Vasculite livédoïde

Clinique

- Lésions purpuriques rapidement nécrotiques de petite taille
- Evoluant vers un aspect de **cicatrices stellaires atrophiques porcelainées**
= **atrophie blanche**
→ entourées de **télangiectasies**
- **Evolution par poussées**, surtout estivales
- Prédominant aux membres inférieurs (1/3 inférieur, malléoles++)
- Atteinte médioplaire fréquente
- Parfois associé à un livedo ramifié sus- jacent

Vasculite livédoïde

Clinique

- Lésions **douloureuses ++**
 - Douleur à double composante ⁽¹⁴⁾
- *Nociceptive*: par nécrose cutanée secondaire à la **thrombose vasculaire dermique**
- *Neuropathique*: si névrite associée
 - Névrite secondaire à une ischémie neurologique par **thrombose des vasa nervorum**

Vasculite livédoïde



*Service de Dermatologie
CHU Nord*

Vasculite livédoïde

Histologie

▲ *Biopsie à réaliser en bordure d'ulcération récente* ⁽¹⁵⁾

- Occlusion des vaisseaux du derme moyen ou superficiel par des **thrombus intravasculaires et des dépôts fibrinoïdes**
- Hyalinisation segmentaire de la paroi des vaisseaux
- Infiltrat périvasculaire lymphocytaire minime **sans vascularite**
- **Pas de leucocytoclasie:** Pseudovasculite thrombosante
- **IFD:** Dépôts non spécifiques d'immunoglobulines (IgM > IgA > IgG), C3, fibrine
- Répartition uniforme sur la paroi vasculaire des vaisseaux hyalinisés

Livédo

Ulcérations
cutanées

**Gangrènes
digitales**

Phlébites
superficielles

Nécroses
cutanées
extensives

Anéto dermie

Hémorragies
sous-unguéales

- Rare, observées dans 3 % à 7 % des séries de malades ⁽¹⁰⁾
- Parfois précédée:
 - d'un érythème distal
 - de macules cyanotiquesou
 - d'aspect pseudocellulitique
- Imagerie → Mise en évidence de **sténoses ou occlusions vasculaires** des vaisseaux de gros ou moyen calibre

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

**Phlébites
superficielles**

Nécroses
cutanées
extensives

Anétodermie

Hémorragies
sous-unguéales

- Retrouvées chez environ 10% des patients atteints de SAPL (16)
- Manifestation **peu spécifique**
→ exclue des critères de classification du SAPL
- Diagnostic clinique, parfois mis en évidence par échodoppler
- Topographie prédominante: membres inférieurs

► **Phlébites superficielles récidivantes du tronc**
→ Parfois révélateur d'une néoplasie occulte
+/- associée à la présence d'aPL

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

Phlébites
superficielles

**Nécroses
cutanées
extensives**

Anétodermie

Hémorragies
sous-unguéales

- Rapportées dans environ 2 % des cas de SAPL primaire ou secondaire (10, 16)
- Appartient aux manifestations du **syndrome catastrophique des antiphospholipides**
 - Début brutal
 - Purpura nécrotique évoluant vers une plaque escharrotique noirâtre bordée d'un liseré purpurique
 - Aspect rétifforme suggestif du processus thrombotique
 - Topographie: membres, visage (joues, nez, oreilles), fesses

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

Phlébites
superficielles

**Nécroses
cutanées
extensives**

Anétodermie

Hémorragies
sous-unguéales

Histologie

Biopsies de la bordure purpurique ++

- Thromboses diffuses des vaisseaux dermiques et hypodermiques

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

Phlébites
superficielles

Nécroses
cutanées
extensives

Anétodermie

Hémorragies
sous-unguéales

- **Pertes localisées du tissu élastique**
- En lien avec une **thrombose vasculaire**



Phénomène hypoxique

- Libération de métalloprotéinases
- Destruction du tissu élastique

- Histologie: Biopsie cutanée trop tardive pour objectiver la thrombose vasculaire

Anétodermie



*Service de Dermatologie
CHU Nord*



= Hémorragies en flammèche

- Lésions purpuriques, linéaires
- Situées au tiers externe de l'ongle
- Dans l'axe des rainures du lit unguéal
- Survenant sur dystrophie unguéale ou sur ongle sain
- **Secondaires à différents processus thrombotiques ou emboliques**

▲ Apparition brutale sur plusieurs ongles
= associée à des thromboses profondes concomitantes ⁽¹⁰⁾

Traitement

Curatif

Thromboses artérielles et veineuses : **Anticoagulation efficace**

Traitement

Prévention secondaire

Après un 1^{er} épisode de thrombose (17-19)



Anticoagulation au long cours par **AVK**

Type de thrombose	Traitement antithrombotique
Veineuse	AVK avec INR cible 2-3
Artérielle	AVK avec INR cible 2-3 avec ou sans aspirine ou AVK avec INR cible 3-4
Récidive sous anticoagulation	AVK avec INR cible 3-4 (si événement survenu avec un INR entre 2 et 3) +/- Ajout de l'aspirine Ou Relais pour une HBPM
Récidive sous anticoagulation avec INR cible 3-4	Association AVK- aspirine possible

- *NB: Pas encore de données suffisantes pour recommander la prescription des NACO au cours du SAPL*

Traitement

Prévention secondaire

Après un 1^{er} épisode de thrombose (17-19)

Chez la femme enceinte:

- AVK contre-indiqués à **partir de 6 SA**
→ relais par HBPM à dose efficace + aspirine à dose antiagrégante (AAP)
dès le diagnostic de la grossesse
- Arrêt de l'aspirine à 35-36 SA (8^{ème} mois)
→ Poursuite HBPM avec une fenêtre d'anticoagulation la plus courte possible lors de l'accouchement

Traitement

Prévention secondaire

Après un 1^{er} épisode de thrombose (17-19)

- **Correction de tous les facteurs de risque vasculaires modifiables**
 - arrêt du tabac
 - traitement HTA, hyperlipidémie
 - contention veineuse
- **Contre indication œstrogestatifs**
- Risque de récurrence d'accident thrombotique environ **30%**
- Récurrence le plus souvent **dans le même territoire**
 - Définit des phénotypes :
 - SAPL veineux
 - SAPL artériel
 - SAPL microcirculatoire
 - SAPL obstétrical
- Association possible des différents phénotypes

Traitement

Traitement préventif du SAPL obstétrical

- Arrêt aspirine au 8^{ème} mois pour permettre la péridurale
- Hydroxychloroquine de plus en plus utilisée, même en l'absence de lupus
→ diminue les pertes fœtales

Pas de consensus: Aspirine proposée par la plupart des auteurs +/- association HBPM ⁽¹⁷⁾

➤ SAPL uniquement obstétrical :

Intérêt de l'aspirine (75 à 160 mg) associée à l'héparine à dose préventive démontrée dans plusieurs travaux :

→ Grossesses menées à terme

- Dans 42 à 44 % des cas sous aspirine seule

- Dans 71 à 80 % des cas sous aspirine en association à l'héparine ⁽²⁰⁾

➤ SAPL obstétrical associé à un SAPL artériel et/ou veineux: **Héparine dose curative**

➤ Femmes primipares, sans antécédent de perte foetale, avec découverte systématique d'aPL:

Pas de consensus

→ au cas par cas en fonction de l'âge et des antécédents

Traitement

Prévention primaire des thromboses en cas d'aPL asymptomatiques

- Sujet à controverses
- **Pas de consensus**
- Options thérapeutiques:
 - Effet protecteur de l'**aspirine** à **dose AAP** contre les événements vasculaires ⁽²¹⁾
 - Adjonction d'HBPM discutée dans certains cas ⁽¹⁷⁾
 - notamment en présence d'un ACC
 - Effet in vitro des **statines** sur la réduction de plusieurs paramètres pro-inflammatoires et pro- thrombotiques ⁽²²⁾
 - Effet antiagrégant de l'**hydroxychloroquine**

Traitement des manifestations dermatologiques du SAPL

Dépend:

- Du type de manifestations cutanées
- Des autres manifestations du SAPL

- **Aucun traitement efficace**
- Pas d'effet des antiagrégant/ anticoagulant sur l'évolution du livedo ⁽¹⁶⁾
- Moins visible sur peau bronzée
 - Mais exposition solaire non recommandée en cas de lupus ou chez les sujets à peau très claire
 - Alternative par auto-bronzants en cas de gêne esthétique
- Traitement dépendant principalement de la présence ou non d'**autres manifestations du SAPL**, en particulier artérielles ou veineuses
- **Échographie cardiaque recommandée**
 - recherche d'anomalies valvulaires associées au aPL: épaissement valvulaire, végétations
- Symptomatologie neurologique (AIT ou migraines) ou anomalies cardiaques
 - **IRM cérébrale (syndrome de Sneddon)**

Vasculite livédoïde

- **Traitement curatif:** *Pas d'étude contrôlée évaluant les différents traitements*
→ *Traitement empirique++*

Classiquement:

1. 1^{ère} intention: **AAP**
2. En cas d'échec: anticoagulant → **HBPM ou AVK**
→ **NACO** de plus en plus utilisés ⁽²⁴⁾

3. En cas d'échec des AAP et anticoagulants:

Autres classes thérapeutiques essayées avec des réponses thérapeutiques variable

- Oxygénothérapie hyperbare ⁽²⁵⁾
- Immunoglobulines polyvalentes ⁽²⁶⁾
- Vasodilatateurs : pentoxifylline, prostaglandines, sildenafil

Livédo

Ulcérations
cutanées

Gangrènes
digitales

Phlébites
superficielles

**Nécroses
cutanées
extensives**

Anétodermie

Hémorragies
sous-unguéales

Traitement curatif:

Anticoagulation efficace par héparino- thérapie
+ Parage chirurgical des tissus nécrosés++

➤ Si ⁽²⁷⁾ échec héparinothérapie: plusieurs alternatives thérapeutiques +/- associés

- Echanges plasmatiques
- Corticothérapie systémique
- Immunoglobuline IV
- Rituximab

Prévention secondaire:

Anticoagulation au long cours avec une cible élevée d'INR > 3

Bibliographie

- (1) 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 JTH. 2006 ;4:295–306
- (2) Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun 2000 ; 15 : 145-51
- (3) Mok CC, Tang SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. Arthritis Rheum. 2005;52:2774–82
- (4) Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 2017 ;76:10–2
- (5) Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. J Rheumatol. 2006 ;33:2214–21
- (6) Frances C. Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 225. Septembre 2013
- (7) Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. Proc R Soc Med. 1960; 53 : 961-962
- (8) Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. Br J Dermatol. 1965; 77 : 180-185
- (9) Frances C, Pao T, Wechsler B et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies: a comparative study in 46 patients. Medicine. 1999;78:209-219
- (10) Frances C, Niang S, Laffitte E et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. Arthritis Rheum, 2005;52:1785- 1793

Bibliographie

- (11) 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
- (12) Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 2006;33:2379-2382
- (13) Alarcon-Segovia D, Deleze 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
- (14) Toth C, Trotter M, Clark A et al. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. *Muscle Nerve*. 2003;28:634-639.
- (15) Barete S. Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie #225. Septembre 2013
- (16) 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;46:1019-27
- (17) PNDS Lupus Janvier 2017 (mise à jour Février 2020)
- (18) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003 ;349:1133–8
- (19) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost JTH*. 2005 ;3:848–53.

Bibliographie

- (20) Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997;314:253-7
- (21) Arnaud L, Mathian A, Devilliers H et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14:192-200
- (22) Erkan D, Willis R, Murphy VL et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1176-80
- (23) Hairstone BR, Davis MDP, Pittelkow MR et al. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol*, 2006;142:1413-1418
- (24) Leisenring NH, Rogers JL, Telloni S, Mansoori P, Al-Rohil RN, Marano AL. Successful Treatment of Painful Cutaneous Vasculopathy With Rivaroxaban in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *J Drugs Dermatol JDD*. 2020 ;19:544–6.
- (25) Longobardi P, Hoxha K, Bennett MH. Is there a role for hyperbaric oxygen therapy in the treatment of refractory wounds of rare etiology? *Diving Hyperb Med*. 2019 ;49:216–24.
- (26) Yoshioka K, Tateishi C, Kato H, Chen K-R. Systemic lupus erythematosus with refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Successful treatment with intravenous immunoglobulin and warfarin. *Clin Case Rep*. 2018 ;6:2045–7
- (27) Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2010 ;376:1498–509