

Le livedo: physiopathologie et diagnostic

Drs YANN COATTRENEC^a, ISABELLA TERRANI^b et DAVID SPOERL^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 746-50

Le livedo est un érythème violacé formant des mailles plus ou moins marquées et régulières sur la peau. Il s'agit d'un phénomène causé par une désoxygénéation et une stase au niveau des veinules dermiques. Lors de son apparition, il est important de différencier une forme bénigne, souvent liée à l'exposition au froid, d'une forme pathologique qui peut être le premier signe d'une maladie sous-jacente qu'il convient de rechercher. Le but de cet article est de discuter de la physiopathologie et des causes de ce phénomène. La prise en charge thérapeutique n'est pas traitée dans cet article en raison de son caractère complexe et souvent multidisciplinaire en cas d'origine secondaire.

Livedo: physiopathology and diagnosis

The livedo is a purplish erythema forming more or less regular mesh on the skin. This phenomenon is caused by blood deoxygenation and stasis in the dermal venules. It is important to differentiate between a benign form, usually associated with cold exposure, and a secondary form necessitating further investigations of an underlying disease. The purpose of this article is to discuss the pathophysiology and causes of this phenomenon. Treatment is not covered in this article because of its complex and often multidisciplinary approach.

Vignette clinique n°2

Une patiente de 41 ans en bonne santé habituelle présente de manière aiguë un érythème violacé des membres supérieurs et inférieurs accompagné d'une paresthésie du pied gauche. Au status, un nodule sous-cutané infiltré au niveau du mollet est palpé. Le bilan de laboratoire est non contributif. Une biopsie de ce nodule est réalisée et révèle, à la jonction dermohypodermique, une artère obstruée presque en totalité par une endomyofibrose avec autour un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et une nécrose fibrinoïde de sa paroi interne. Un ENMG montre une mononévrite du nerf péroné profond. Le diagnostic retenu est une périartérite noueuse.

Vignette clinique n°1

Une patiente de 43 ans en bonne santé habituelle se présente à la consultation en raison d'un érythème violacé des membres inférieurs présent depuis trois ans. Il s'atténue partiellement lorsqu'elle est allongée et est majoré par le froid. Le bilan immunologique est négatif hormis un cryoprécipité composé d'IgG monoclonale et IgG/IgM polyclonales correspondant à une cryoglobulinémie de type II. Le dépistage des hépatites virales B et C et le test VIH sont négatifs. Une biopsie cutanée montre une artéole de la jonction dermohypodermique entourée d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire accompagné d'une endomyofibrose et d'une thrombose de la lumière. L'imagerie par CT-scan thoraco-abdominal et une cytométrie de flux en sang périphérique sont non contributives. Le diagnostic retenu est une cryoglobulinémie essentielle de type II.

DÉFINITION

Le livedo est un signe clinique caractérisé par un érythème violacé dessinant des mailles plus ou moins marquées et régulières sur la peau (figure 1). Ce terme a été employé pour la première fois au XIX^e siècle par un médecin autrichien, Ferdinand Von Hebra. Son étymologie provient du nom latin *Livedus* qui signifie «bleuâtre». Certains auteurs différencient le livedo réticulé (*reticularis*), à mailles régulières et fermées, du livedo ramifié (*racemosa*), à mailles irrégulières et ouvertes, qui pourrait diriger respectivement vers une origine bénigne ou secondaire (tableau 1).^{1,2} Toutefois, la distinction entre ces deux formes est souvent difficile et la majorité de la littérature anglo-saxonne emploie le terme *livedo reticularis* pour désigner ces deux entités.

PHYSIOPATHOLOGIE

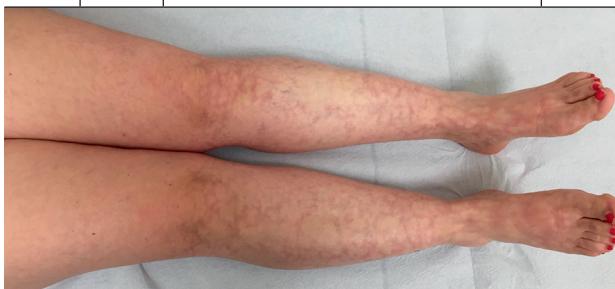
La microvascularisation cutanée se compose d'une série d'artéoles ascendantes qui progressent perpendiculairement à la surface cutanée.³ Chaque artéole forme en surface un lit capillaire qui est drainé en périphérie via un plexus veineux dans des veinules. Lorsque l'on perçoit un livedo, ceci correspond à une désoxygénéation du flux sanguin et à une stase sanguine au niveau de ces veinules (figure 2).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce phénomène. La stase sanguine peut être causée par une dysfonction du système nerveux autonome, des veinodilatateurs ou une hypoxie locale. La désoxygénéation peut être engendrée soit par une diminution du flux artéolaire (par exemple, par vasospasme, obstruction, hyperviscosité sanguine, insuffisance cardiaque), soit par une résistance augmentée du flux veineux (par exemple, par obstruction ou hyperviscosité sanguine).^{4,5}

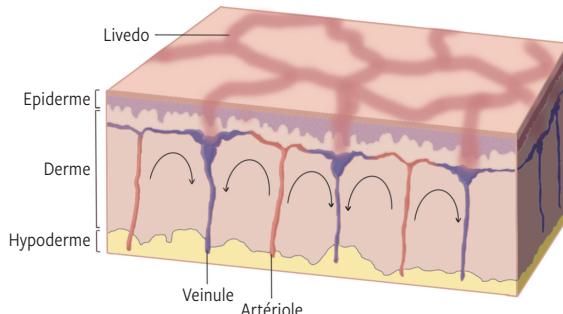
^a Service d'immunologie et allergologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^b Studio medico, Dermatologia FMH, Via Camminata 6, 6500 Bellinzona
yann.coattre nec@hcuge.ch | studiodrterrani@gmail.com
david.spoerl@hcuge.ch

FIG 1

Exemple d'un livedo racemosa chez une patiente atteinte d'une cryoglobulinémie essentielle de type II

**FIG 2**

Mécanismes physiopathologiques du livedo



(Adaptée de réf.3).

TABLEAU 1

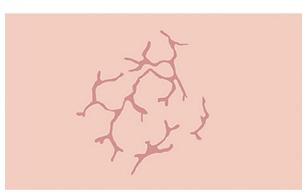
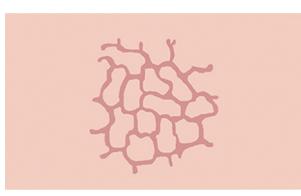
Différences entre livedo reticularis et racemosa

Livedo réticulaire
Livedo reticularis

- Livedo «physiologique»
- Mailles fines fermées
- Secondaire à un trouble vasomoteur
- Prédominant aux membres
- Disparaît au réchauffement
- Jamais infiltré ou nécrotique
- Exemples: livedo *reticularis* physiologique, primaire, idiopathique

Livedo ramifié
Livedo racemosa

- Livedo «pathologique»
- Mailles épaisses incomplètes
- Rarement secondaire à un trouble vasomoteur
- Peut atteindre le tronc ou l'abdomen
- Permanent
- Parfois infiltré ou nécrotique
- Exemples: livedo associé au syndrome de Sneddon, syndrome des anticorps antiphospholipides, lupus érythémateux systémique



(Adapté des réf. 1, 2 et 8).

DIAGNOSTIC

Le livedo peut être classifié selon son association ou non avec une maladie sous-jacente. Ci-après, nous énumérons certaines entités associées avec un livedo *reticularis* puis *racemosa*. D'autres causes sont uniquement mentionnées dans le tableau 2.

TABLEAU 2

Liste (non exhaustive) des causes de livedo reticularis et racemosa

PAN: périartérite noueuse; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; LES: lupus érythémateux systémique.

Livedo isolé

- Livedo reticularis physiologique (*cutis marmorata*)
- Livedo reticularis primaire
- Livedo reticularis idiopathique

Livedo associé à une maladie sous-jacente

Maladies hématologiques

- Syndrome des anticorps antiphospholipides
- Syndrome de Sneddon
- Cryoglobulinémie, cryofibrinogénémie
- Agglutinines froides
- Déficience en protéines S et C, en antithrombine III
- Thrombose veineuse profonde
- Purpura thrombocytopénique thrombotique
- Syndrome hémolytique urémique

Maladies rhumatologiques

- Vasculite (PAN, vasculite à ANCA)
- Connectivite (LES, dermatomyosite, polymyosite, sclérodermie systémique)

Maladies emboliques/dépôts dans la paroi du vaisseau

- Syndrome d'embolies de cholestérol
- Embolisation septique
- Calciphylaxie
- Hyperoxalurie
- Myxome de l'oreillette

Maladies néoplasiques

- Carcinome rénal
- Carcinome du sein
- Lymphome
- Myélome multiple
- Maladies myéloprolifératives (p.ex. polycythémie vraie, thrombocytopénie essentielle)
- Mycose fongoïde

Maladies endocriniennes

- Hypothyroïdisme, anémie pernicieuse
- Phéochromocytome
- Carcinoïde

Maladies infectieuses

- *Mycoplasma pneumoniae*
- Tuberculose
- Méningococcémie
- Streptococcémie
- Rickettsiose
- Fièvre typhoïde
- Infections virales
- Syphilis

Médicaments

- Amantadine
- Minocycline
- Gemcitabine
- Catécholamines
- Quinidine

Maladies neurologiques

- Syndrome douloureux régional complexe (aussi appelé algodystrophie)
- Encéphalite
- Poliomyélite
- Maladie de Parkinson

Divers

- Pancréatite chronique
- Insuffisance cardiaque

(Adapté de réf.4).

Livedo *reticularis* physiologique (*cutis marmorata*)

Le livedo *reticularis* physiologique (synonyme: *cutis marmorata*) est déclenché par l'exposition au froid et disparaît entièrement avec le réchauffement. Il est généralement localisé au niveau des membres inférieurs et atteint plus souvent les nouveau-nés (à différencier de la *cutis marmorata teleangiectatica congenita*) et les femmes. Le seul traitement préconisé est l'évitement du froid.⁶

Livedo *reticularis* primaire et idiopathique

Le livedo *reticularis* primaire est fluctuant, mais sans lien avec la température externe. Il apparaît en l'absence de maladie sous-jacente. Il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion. Une vasoconstriction artériolaire explique principalement ce phénomène et la surélévation des membres affectés diminue souvent ce type de livedo.

Le livedo *reticularis* idiopathique est lui persistant et n'a pas non plus de cause sous-jacente. Il ne disparaît pas au réchauffement du membre atteint. Il touche typiquement les femmes entre 20 et 60 ans. Cette forme nécessite cependant un suivi, car il pourrait être une manifestation précoce d'une forme secondaire.^{4,5}

Livedo médicamenteux

Plusieurs médicaments sont mentionnés dans la littérature comme pouvant engendrer un livedo *reticularis*. L'amantadine est le plus classiquement rapporté. L'induction d'un livedo *reticularis* a été décrit pour la première fois en 1970 par Shealy et coll.⁷ L'incidence varie entre 2 et 90% selon les séries. Il s'agit d'un effet secondaire réversible à l'arrêt du traitement.⁸

Syndrome des anticorps antiphospholipides

Le syndrome des anticorps antiphospholipides est défini par des événements thrombotiques et/ou des complications de la grossesse associés à la présence d'anticorps antiphospholipides mesurés au minimum à deux reprises à 12 semaines d'intervalle.⁹ Une étude, portant sur 200 cas consécutifs de syndrome des anticorps antiphospholipides primaire ou secondaire à un lupus érythémateux systémique, a montré que le livedo était la manifestation cutanée la plus fréquente. En effet, il était présent chez un quart des patients et significativement associé avec des événements artériels ischémiques, notamment cérébraux et oculaires. En ce sens, le livedo pourrait être un signe d'atteinte artérielle dans le syndrome des anticorps antiphospholipides.¹⁰

Syndrome de Sneddon

Le syndrome de Sneddon est une maladie rare caractérisée par un livedo souvent localisé au niveau du tronc et associé à des événements vasculaires cérébraux ischémiques (AVC ou accident ischémique transitoire (AIT)). Ce syndrome se présente principalement chez les femmes entre 20 et 40 ans. D'autres manifestations, telles qu'une hypertension artérielle, une valvulopathie cardiaque et des occlusions artérielles ou veineuses extra-cérébrales sont rapportées. Ce syndrome a

été décrit pour la première fois en 1965 par le dermatologue anglais Ian Sneddon avec la publication de six cas. Par la suite, deux sous-types ont été identifiés selon la présence ou non d'anticorps antiphospholipides. Bien que le mécanisme physiopathologique pourrait être différent, une étude comparative de Francès et coll.,¹¹ portant sur 46 patients, ne révèle pas de différence en termes d'épidémiologie (âge, répartition homme/femme), d'atteinte neurologique (nombre et type d'atteinte ischémique), d'histologie cutanée ou d'atteinte extra-cérébrale/extra-cutanée (thromboses veineuses ou artérielles). Le livedo apparaît cependant plus fréquemment des années avant la première manifestation neurologique dans le groupe sans anticorps antiphospholipides, comparé au groupe avec anticorps. Des crises d'épilepsie, une insuffisance mitrale et une thrombocytopénie sont plus souvent observées dans le groupe avec anticorps antiphospholipides.¹¹

Cryoglobulinémie et cryofibrinogénémie

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent lorsqu'elles sont incubées en dessous de 37°C. Elles engendrent des symptômes principalement par deux mécanismes: l'occlusion vasculaire ou la formation de complexes immuns (vasculite). La cryoglobulinémie est associée par ordre décroissant de fréquence à une infection par le virus de l'hépatite C, à des maladies autoimmunes (telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou le syndrome de Sjögren), à une infection par le VIH, à des hémopathies malignes (par exemple, lymphome, myélome multiple ou leucémie lymphoïde chronique). De rares cas ont été décrits comme étant associés à une infection par le virus de l'hépatite B. Une cryoglobulinémie est symptomatique dans environ 50% des cas. Outre le livedo, elle peut se manifester entre autres par un purpura (rétiforme), une atteinte rénale, des arthrites ou une neuropathie périphérique.¹²

Les cryofibrinogènes forment des complexes insolubles à basse température qui sont composés de fibrinogène, fibronectine, fibrine et peuvent contenir des immunoglobulines et d'autres protéines. Elles doivent être recherchées dans le plasma. Des manifestations cutanées apparaissent généralement en premier, allant parfois jusqu'à la nécrose, l'ulcération ou la gangrène. Elles peuvent s'accompagner d'une intolérance au froid, d'un phénomène de Raynaud, d'un purpura ou d'un livedo. Des événements thrombotiques artériels ou veineux sont décrits. La cryofibrinogénémie peut être primaire (essentielle) ou secondaire à une maladie sous-jacente, par exemple une néoplasie, une infection, une vasculite, une connectivite ou une cryoglobulinémie.¹³

Agglutinines froides

Les agglutinines froides sont des anticorps mono ou polyclonaux, le plus souvent de type IgM, dirigés contre des antigènes de la membrane des érythrocytes, pouvant induire une hémolyse. L'origine peut être soit idiopathique, soit secondaire à une maladie lymphoproliférative, généralement avec des anticorps monoclonaux, ou à une infection (par exemple, *Mycoplasma pneumoniae* ou *EBV*), habituellement avec des anticorps polyclonaux chez le sujet plus jeune. Ces anticorps s'activant au froid, le traitement de base repose sur le maintien d'un environnement chaud.¹⁴

Périartérite noueuse

La périartérite noueuse (PAN) est une vasculite principalement des vaisseaux de taille moyenne qui peut être systémique ou localisée uniquement au niveau cutané. Dans sa forme systémique, tous les organes peuvent être touchés, mais on note principalement des atteintes au niveau rénal, cardiaque ou gastrointestinale. Au contraire de la polyangéite microscopique, la PAN n'est pas associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Cliniquement, la neuropathie périphérique est un signe précoce et suggestif de la maladie. Une atteinte centrale peut survenir plus tardivement. Au niveau cutané, les signes typiques sont un purpura palpable et l'apparition de nodules. Le livedo, tout comme les ulcères, les nécroses ou la gangrène, sont plus rares. Dans la PAN cutanée par contre, un livedo aux membres inférieurs est plus fréquent. Une biopsie cutanée profonde est normalement nécessaire pour poser le diagnostic. L'histologie typique montre une atteinte des vaisseaux de taille moyenne, mais souvent on retrouve une vasculite leucocytoclasique aspécifique.⁸

Lupus érythémateux systémique

Le livedo fait partie des cinq lésions cutanées les plus fréquemment observées (10%) dans le lupus érythémateux systémique, après l'alopecie, la photosensibilité, le syndrome de Raynaud et les ulcérations orales. A noter que le livedo est plus fréquent lorsqu'il existe des anticorps anti-Ro (SSA).⁸

Vasculopathie livedoïde

La vasculopathie livedoïde est une vasculopathie thrombo-occlusive se manifestant par un livedo récurrent souvent situé au niveau des malléoles, associé à des macules purpuriques douloureuses parfois ulcérées résultant en des cica-

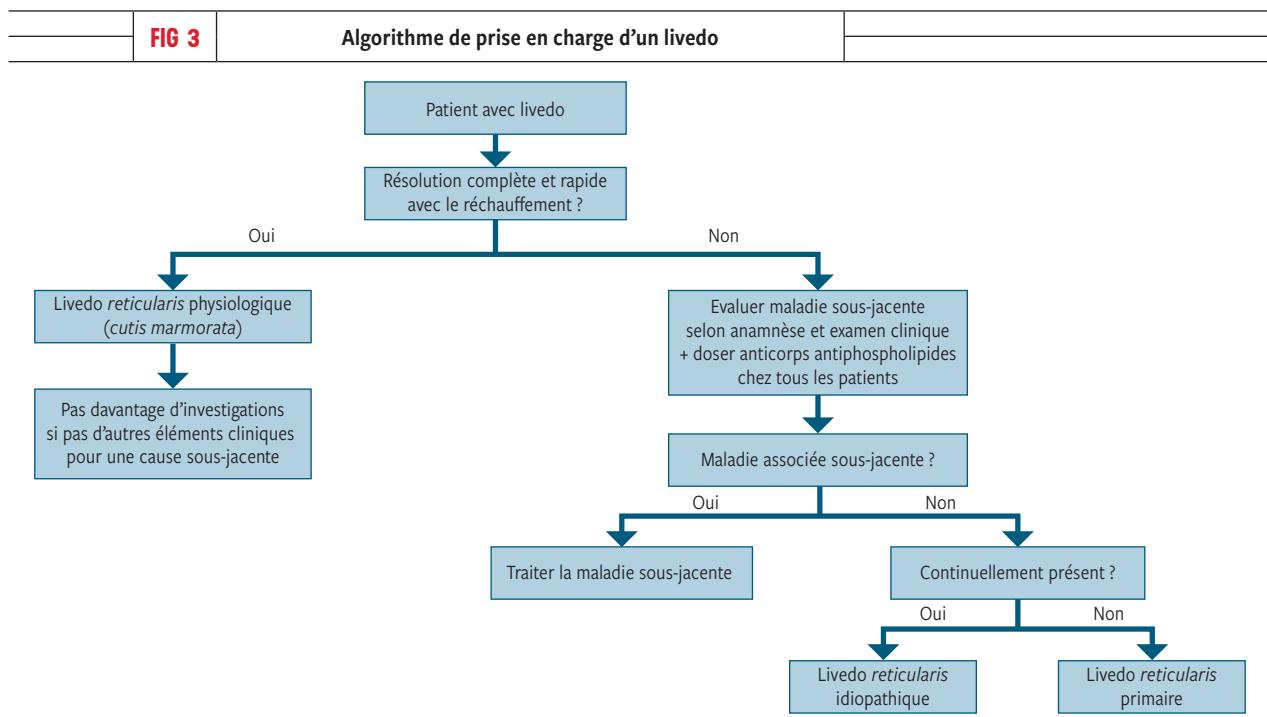
trices atrophiées d'aspect porcelaine («atrophie blanche», à différencier de celles présentes dans le contexte d'une insuffisance veineuse). Cette pathologie touche le plus souvent des femmes jeunes. Le mécanisme physiopathologique est inconnu, mais une hypercoagulabilité ou un défaut de la fibrinolyse semblent être impliqués dans certains cas. Elle peut être classifiée comme étant primaire ou secondaire, associée par exemple à une connectivite, une cryoglobulinémie, une thrombophilie ou une paraprotéinémie. La biopsie cutanée montre des dépôts de fibrine dans la paroi du vaisseau et une éventuelle formation de thrombus intraluminaux.¹⁵

Maladie des emboles de cholestérol

Des cristaux de cholestérol des grandes artères athéromateuses peuvent se détacher et obstruer les petites artères causant une ischémie distale. La présentation clinique de l'embolisation de cholestérol est variée car elle peut toucher de multiples organes, notamment la peau (livedo, gangrène, cyanose, ulcération, purpura), le rein (insuffisance rénale), le système nerveux central (AIT) ou encore le système digestif (ischémie mésentérique). Chez le sujet de plus de 50 ans, la triade «douleur de la jambe, livedo et pouls périphérique présent» est évocatrice de cette entité qui peut apparaître spontanément, mais aussi principalement suite à un cathétérisme ou une thrombolyse.¹⁶

Calciphylaxie et hyperoxalurie primaire

La calciphylaxie est un syndrome de calcification qui affecte les patients en insuffisance rénale terminale. On la retrouve chez environ 4% des patients en hémodialyse. Cliniquement, elle engendre un livedo qui peut évoluer vers une nécrose, une ulcération, une gangrène, voire même nécessiter une amputation.¹⁷



(Adaptée de réf.⁴).

L'hyperoxalurie primaire est une maladie génétique rare impliquant le métabolisme du glyoxylate causant une excréption urinaire excessive d'oxalate de calcium. Cela engendre des lithiases récurrentes, une néphrocalcinose et une accumulation d'oxalates insolubles dans le corps. Au niveau cutané, ces dépôts peuvent se manifester par un livedo.¹⁸

Livedo infectieux

De nombreuses étiologies infectieuses ont été décrites dans la littérature, telles que la syphilis, la tuberculose, la bactériémie à méningocoques ou streptocoques, la rickettsiose ou la fièvre typhoïde.⁴

Syndrome de Divry-van Bogaert

Le syndrome de Divry-van Bogaert a été rapporté pour la première fois en 1946 chez trois frères présentant un livedo, des crises d'épilepsie, un syndrome pseudobulbaire, des signes pyramidaux et extrapyramidiaux, une démence et des hémorragies cérébrales. Certains auteurs considèrent cette maladie comme une manifestation juvénile du syndrome de Sneddon avec un mauvais pronostic.⁸

PRISE EN CHARGE

La prise en charge du livedo repose en premier lieu sur une anamnèse détaillée et un examen clinique adéquat. Les examens complémentaires, si nécessaire, dépendront de cette évaluation initiale et viseront dans un premier temps à rechercher une maladie autoimmune ou une néoplasie. Si une biopsie doit être effectuée, celle-ci devra être profonde et faite de préférence au centre d'une maille. Quelques auteurs recommandent toutefois de multiples biopsies (par exemple, pour le syndrome de Sneddon, sensibilité avec une biopsie 27% versus 80% avec trois biopsies).² Finalement, certains

auteurs proposent un algorithme d'approche diagnostique (figure 3).⁴

CONCLUSION

Le livedo reste un signe clinique important à identifier car il peut être l'élément révélateur initial d'une maladie sous-jacente qui nécessite un traitement. La forme physiologique peut être suspectée quand le livedo disparaît entièrement au réchauffement du membre atteint. Malheureusement, certaines formes secondaires peuvent également montrer une amélioration avec le réchauffement et la distinction entre livedo *reticularis* et *racemosa* est souvent difficile. L'âge du patient, l'anamnèse par système, la localisation du livedo et d'autres éléments à l'examen clinique peuvent aider à diriger les investigations d'une éventuelle étiologie sous-jacente. Lorsqu'aucune cause secondaire n'est retrouvée, il peut s'agir d'un livedo *reticularis* primaire ou idiopathique. Il faut toutefois rester vigilant quant à l'évolution de ce dernier dans le temps.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le livedo est un signe clinique important à identifier, car il peut être l'élément révélateur initial d'une maladie systémique, parfois néoplasique sous-jacente qui nécessite un traitement spécifique
- Dans certains cas, le livedo est physiologique et ne nécessite pas de prise en charge excepté un évitement du froid
- Les causes secondaires sont nombreuses et doivent être recherchées en fonction de l'évaluation clinique, qui doit inclure une anamnèse par système et un examen clinique complet

1 ** Herrero C, Guibalbert A, Mascaro-Galy JM. Diagnosis and treatment of livedo reticularis on the legs. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:598-607.

2 Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2379-82.

3 * Kroshinsky D, Stone JH, Bloch DB, Sepehr A. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 5-2009. A 47-year-old woman with a rash and numbness and pain in the legs. *N Engl J Med* 2009;360:711-20.

4 ** Gibbs MB, English JC, Zirwas MJ. Livedo reticularis: an update. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1009-19.

5 Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: a review of the literature. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:315-21.

6 Wolff K, Fitzpatrick TB, Johnson RA. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2009;XXXVII:pp. 1114.

7 Shealy CN, Weeth JB, Mercier D. Livedo reticularis in patients with parkinsonism receiving amantadine. *JAMA* 1970;212:1522-3.

8 * Kraemer M, Linden D, Berlit P. The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review. *J Neurol* 2005;252:1155-66.

9 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.

10 * Frances C, Niang S, Laffitte E, et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005;52:1785-93.

11 Frances C, Papo T, Wechsler B, et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:209-19.

12 Requena L, Kutzner H, Angulo J, Renedo G. Generalized livedo reticularis associated with monoclonal cryoglobulinemia and multiple myeloma. *J Cutan Pathol* 2007;34:198-202.

13 Michaud M, Pourrat J. Cryofibrinogenemia. *J Clin Rheumatol* 2013;19:142-8.

14 Shiiya C, Ota M. Cold agglutinin disease presenting as livedo racemosa. *CMAJ* 2017;189:E781.

15 Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1033-42 e1.

16 Om A, Ellahham S, DiSciascio G. Cholesterol embolism: an underdiagnosed clinical entity. *Am Heart J* 1992;124:1321-6.

17 Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997;122:1083-9; discussion 9-90.

18 Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 1999;55:2533-47.

* à lire

** à lire absolument