



**HAL**  
open science

# Le déficit en adénosine déaminase 2, une cause rare d'ulcère de jambe et livedo du sujet jeune : difficulté de la démarche diagnostique

Hélène Martin

## ► To cite this version:

Hélène Martin. Le déficit en adénosine déaminase 2, une cause rare d'ulcère de jambe et livedo du sujet jeune : difficulté de la démarche diagnostique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932109

**HAL Id: hal-01932109**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932109>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2018

# THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de  
Médecine Spécialisée

Par Martin Hélène

Le 06 Avril 2018

Le déficit en adénosine déaminase 2, une cause rare  
d'ulcère de jambe et livedo du sujet jeune :  
difficulté de la démarche diagnostique

**Président du jury :**

**Monsieur le Professeur Schmutz Jean-Luc**

**Membres du jury :**

**Monsieur le Professeur Wahl Denis**

**Madame le Docteur Bursztejn Anne-Claire, Maître de Conférences**

**Madame le Docteur Bonhomme Axelle**



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine** :  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseeurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François  
KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude  
PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel  
RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -  
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard  
VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub> - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGN

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie,  
CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre service et transmis vos connaissances ainsi que votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez accompagnés avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Professeur Denis WAHL**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de Médecine Vasculaire,  
CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de votre implication et de votre collaboration avec notre équipe.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect, de notre Sincère admiration et de notre gratitude.

## **A NOTRE JUGE**

**Madame le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN**

Maitre de Conférences des universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie et  
Vénérologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger et  
corriger ce travail.

Merci de nous avoir guidés et aidés dans nos travaux pendant notre internat.

Merci de votre implication au sein du service de dermatologie et de votre  
considération pour les internes.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre  
sincère admiration et de notre gratitude.

## **A NOTRE JUGE**

### **Madame le Docteur Axelle BONHOMME**

Praticien Hospitalier Contractuel de Dermatologie et Vénérologie, CHR Metz-Thionville

Je te remercie de l'honneur que tu me fais en acceptant de juger et corriger ce travail.

Je te remercie Dr Bonhomme, en tant que chef où pendant six mois tu as partagé ton savoir, ta gentillesse, ton calme et ta sérénité.

Je te remercie Dr Bonhomme, en tant qu'amie pour ton soutien et pour ces nombreux moments de joie partagés.

Tu trouveras dans ce travail toute l'expression de mon respect et de notre amitié.

## **A ma famille**

A mon père, qui m'a toujours soutenue, un grand merci. Merci pour tous ces allers-retours effectués, ta patience et d'avoir su relativiser quand (très souvent) j'ai eu l'impression que tout était irréalisable. Merci d'être là aujourd'hui encore pour prendre soin de moi. Peu importe les circonstances, je suis fière de la famille que nous sommes aujourd'hui.

A ma mère, qui sera toujours présente même si des kilomètres nous séparent. Merci pour ton soutien et pour ces moments de complicité. Merci de nous avoir donné tant de choses.

A mes sœurs, avec qui je partage tellement de bons moments que ces quelques lignes ne suffiront pas pour exprimer toute ma gratitude et tout mon amour.

Nanou, ma sœur préférée, merci d'avoir été mon premier patient...Je ne te remercierai jamais assez pour ce que tu me donnes au quotidien : ton soutien, ta gentillesse et ta compréhension. Merci d'avoir relu les différentes versions de cette thèse. A défaut de pouvoir te faire lire les remerciements, ils sont sûrement avec des fautes. Merci de m'avoir transmis le goût de la lecture.

Coco, ma sœur préférée et apprentie dermatologue. Merci de partager avec moi ta force et ton humour. Merci de me protéger comme tu le fais en relativisant toutes les situations pour que je stresse (un peu) moins !

Pauline, ma petite sœur préférée, merci pour tous ces fous-rires que nous avons partagés. Merci pour ta sensibilité : tu me rappelles au quotidien que la médecine peut être vu différemment. Bon courage pour ce qui t'attends.

A mes beaux-frères,

Cyril, merci de m'avoir accompagnée depuis que j'ai 8 ans dans toutes les étapes de ma vie. Merci d'être si gentil avec moi et de prendre toujours mon parti.

Benoit, merci de ton soutien et félicitations pour ce beau projet qui nous anime tous.

Baptiste, merci d'être là pour ma sœur ce qui n'est pas rien. Merci pour ton implication dans cette famille, sans nous juger même si parfois on est bizarre.

A mes neveux et nièces adorés : Arthur, Léonie, Mathilde, Paul-Louis et Jeanne. Merci de me considérer comme votre tante préférée !

A mes grands-parents, merci pour tous ces chaleureux moments en famille. A mes oncles, tantes, cousins et cousines si loin mais sur qui je sais que je peux compter.

## **Aux médecins qui ont participé à ma formation**

Au Dr Cuny Jean-François, merci pour votre considération à l'égard des internes. Je vous remercie d'avoir partagé vos connaissances pendant ces 6 mois à Legouest.

Au Dr Truchetet François, je vous remercie de partager dans la joie et la bonne humeur tout votre savoir et votre passion pour la dermatologie. Merci pour vos encouragements lors de nos présentations.

Au Dr Poreaux Claire : merci de partager avec les internes tes connaissances et ton altruisme. Merci pour ton investissement et ton écoute aussi bien en hospitalisation qu'en consultation.

Au Dr Granel-Brocard Florence : merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse constante.

Au Dr Doumat-Batch Fadia : merci de ta sympathie vis-à-vis des internes et pour ta sérénité à toute épreuve.

A l'équipe de Metz-Thionville : Dr Schoeffler Amélie, Dr Muller Philippe et Dr Pouaha Jean : merci pour tout, aussi bien pour l'accompagnement des internes que pour la transmission de vos connaissances, tout ça dans la bonne humeur !

A Anne, Cristèle et Barthélémy avec qui je découvre la dermatologie de ville. Merci pour vos conseils tant personnels que professionnels.

A mes chefs de cliniques et assistants, devenus Docteurs désormais :

Dr Abdel-Fattah Manal et au Dr Reigneau Marie qui m'ont formée pendant ma première année d'internat, et ont su gérer avec compréhension mes erreurs.

Dr Charbit Laurent, merci de nous avoir vendu ton métier avec tant de passion lors de notre première rencontre. Merci d'avoir été, et d'être encore, un guide dans le monde de la dermatologie : aussi bien grâce à ton soutien au quotidien qu'à tes conseils capillaires et culinaires.

Dr Liegeon Anne-Laure, merci pour ta gentillesse. Merci d'avoir instauré la règle du goûter aux contres visites !

Dr Brault Fanny, merci pour la chef que tu es ! Avec toi les astreintes sont toujours un bon moment.

Dr Freling Estelle, merci d'avoir toujours été disponible pour nous.

Et aux autres médecins avec qui j'ai partagé beaucoup de bons moments : Dr Waton, Dr André, Dr Jeanmaire, Dr Hennequin, Dr Tisserand, Dr Camara, Dr Colnot, Dr Masutti, Dr Klein, Dr Hoefler et aussi Dr Knoepfli !

## **A mes amis et co-internes**

A Gigi, mon amie de toujours. Merci d'avoir été la seule fille normale de notre collège ce qui nous a permis de vivre des moments mémorables. Merci de me faire partager ton bonheur actuel avec Aurélien et vos deux merveilles que j'embrasse fort.

A mes copines de fac : Claire et Amandine, peut-être aussi déjantées que moi. A Bénédicte, Antoine, Louise et la petite surprise qui arrive : un grand merci de m'accueillir comme un membre de votre famille.

Un grand merci à mes amis de Thionville ! A Emma, merci pour ton calme et ton humour durant ces 3 mois d'astreinte et ce, même quand je devais aller chercher les cafés ! Et puis merci Michel ! A Laurie, merci de prouver que l'on peut être rigoureuse, franche et intransigeante au travail tout en étant une vraie princesse en soirée ! A Audrey, que je ne remercierai jamais assez pour m'avoir prêté sa couette quand j'en avais besoin ! Ah et merci aussi à vous deux pour le déménagement...A Malo, Manu, Fafa, Romain, Princesse Perrin, Mickael, Maxime, Aurélie, Nico et Anto sans qui les soirées dans le maquis, enfin jusqu'à 22h pour moi, n'auraient pas la même saveur. A Antoine, Carole et Alex les (anciens) meilleurs externes !

A Orlando, je n'ai pas assez de mots pour exprimer à quel point je suis reconnaissante pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, parfois dans les pires conditions.

A Baptiste, Jean, Mathilde, Aristide et Nunu ma famille lorraine, normande et aussi bretonne. Merci pour votre soutien et pour ses soirées passées ensemble !

A l'équipe d'anapath de Mercy : Vincent, Magalie, Célia, JP1 et Oscar (et aussi Pascal), un grand merci d'être des amis aussi bienveillants. Sans oublier Camille, Maiwenn, Mikiki et JP1 (sus-cité).

A mes co-internes de dermatologie : Anne, merci pour ton sourire et tes talons aiguilles qui font honneur à la dermatologie. Julie merci pour ta gentillesse et tous ces conseils pour la thèse. Ambre et Camille : merci de m'avoir donné quelques rudiments en bijouterie ! Aux plus vieilles : Sandra, Sophie, Gaby, Tannvir, Zinneb, Valérie, Marie merci pour vos conseils d'internes rodés. Aux plus jeunes, que j'ai eu la chance d'apprendre à connaître au cours de ces années : Léa, Marion, Béatrice, Hélène, Diane, Jordane, Chloé, Estelle et Elodie !

**Aux équipes paramédicales** : aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires avec qui j'ai travaillé !

**A tous ceux que j'ai pu oublier et qui me sont chers !**

## SERMENT

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

# TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS .....	18
INTRODUCTION .....	19
1.Ulcère de jambe et livedo : définitions et physiopathogénies.....	19
a) Ulcère de jambe.....	19
b) Livedo .....	21
2.Les vascularites .....	22
a) Définitions et généralités .....	22
b) La périartérite noueuse.....	25
c) Le déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2).....	28
d) Les vascularites des vaisseaux de petit calibre .....	32
3.Thromboses et embolies .....	34
a) Thromboses.....	34
b) Embolies .....	36
4.Examens complémentaires.....	36
a. Bilan biologique.....	36
b. Biopsie cutanée .....	37
c. Bilan génétique .....	37
ARTICLE .....	38
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	43
BIBLIOGRAPHIE .....	49
ANNEXES.....	54

## ABREVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology

ADA2 : Adénosine déaminase 2

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

c-ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles cytoplasmiques

p-ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles périnucléaires

AVC : Accident vasculaire cérébral

CCCH : Conférence de consensus de Chapel Hill

CECR1 : Cat eye chromosome region 1

CINCA : Chronic infantile neurologic cutaneous and articular disease

CRP : Protéine C réactive

DADA2 : Déficit en adénosine déaminase 2, deficiency of adénosine déaminase 2

FMF : Fièvre méditerranéenne familiale

GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

GPA : Granulomatose avec polyangéite

IFD : Immunofluorescence directe

MAI : Maladie auto-inflammatoire

MPO : Myéloperoxydase

NOMID : Neonatal onset multisystemic inflammatory disease

ORL : oto-rhino-laryngée

PAN : Périartérite noueuse

PANc : Périartérite noueuse cutanée

PANs : Périartérite noueuse systémique

PAM : Polyangéite microscopique

PR 3 : Protéinase 3

SAPL : Syndrome des anticorps antiphospholipides

SAVI : Stimulator of interferon genes (STING) - associated vasculopathy with onset the infancy

Anti-TNF alpha : Anti-Tumor necrosis factor alpha

TRAPS: TNF alpha receptor-associated periodic syndrome

# INTRODUCTION

L'ulcère de jambe est une affection du sujet âgé dont la première cause est l'origine vasculaire. Nous avons décrit le cas d'un sujet jeune dont l'ulcère de jambe était la principale manifestation d'une maladie rare : le déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2). L'association avec un livedo pathologique nous a permis d'orienter nos examens complémentaires afin d'aboutir au diagnostic.

## 1. Ulçère de jambe et livedo : définitions et physiopathogénies

### a) Ulçère de jambe

Un ulcère de jambe est une perte de substance défini d'une part, par sa chronicité : évoluant depuis au moins 4 semaines, et d'autre part, par sa localisation : entre le genou et le pied (1-4). Même s'il est généralement admis que l'ulcère de jambe est une grande lésion, la taille n'est pas un critère de définition (5).

L'ulcère de jambe est une affection fréquente, concernant essentiellement les sujets âgés. Ainsi selon l'étude épidémiologique de Bégaud et al. réalisée en 2002, la prévalence était estimée à 1% dans la population générale, avec une augmentation jusqu'à 3,6% chez les sujets de plus de 65 ans (6). À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données épidémiologiques sur l'ulcère de jambe du sujet jeune.

La première cause à évoquer devant un ulcère de jambe est l'origine vasculaire. Dans l'étude citée précédemment, l'insuffisance veineuse représentait jusqu'à 90% des cas (6). Très souvent, il existe également une insuffisance artérielle à l'origine d'ulcères dits mixtes (3,7,8). Les autres causes sont rares. Elles doivent être évoquées devant toute présentation clinique atypique, comme la survenue d'ulcère de jambe chez un sujet jeune (1,7).

Dans l'étude de Bensaleh et al., menée en 2005, l'insuffisance veineuse représentait 29% des cas d'ulcère de jambe du sujet jeune (31 cas). Les autres étiologies se répartissaient entre : une origine traumatique, hématologique et génétique (9). Néanmoins dans la littérature, on retrouve une très grande variété d'autres causes

rarees telles que : les origines dermatologiques, infectieuses, métaboliques, psychiatriques, tumorales et toxiques (3,7,10,11). Le tableau 1 détaille les causes d'ulcère.

Tableau 1. Causes d'ulcère de jambe

Origine	Causes
Veineuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance veineuse</li> <li>- Hypoplasie congénitale de veine, angiodysplasie</li> </ul>
Artérielle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Athérosclérose</li> <li>- Thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger)</li> <li>- Angiodermite nécrotique</li> <li>- Thrombose vasculaire et embolie vasculaire</li> <li>- Vascularite</li> </ul>
Infectieuse	- Bactérienne : érysipèle, ecthyma, ecthyma gangrenosum, fasciite nécrosante, anthrax, tularémie, embolie septique
	- Virale : herpès simplex, cytomégalovirus
	- Mycobactérienne : lèpre, tuberculose cutanée, mycobactérie atypique
	- Fongique : mucormycose
Néoplasique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome épidermoïde, basocellulaire</li> <li>- Mélanome</li> <li>- Métastase</li> <li>- Lymphome et leucémie</li> <li>- Myélome multiple</li> <li>- Sarcome, rhabdomyosarcome, hémangiomesarcome, sarcome de Kaposi</li> </ul>
Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Drépanocytose</li> <li>- Thalassémie</li> <li>- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase</li> <li>- Thrombocytémie essentielle</li> </ul>
Métabolique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pied diabétique, nécrobiose lipoïdique</li> <li>- Porphyrie cutanée tardive</li> <li>- Calciphylaxie</li> </ul>
Dysimmunitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pyoderma gangrenosum</li> <li>- Maladies bulleuses</li> <li>- Panniculite</li> <li>- Vascularite</li> <li>- Sarcoïdose</li> <li>- Lupus érythémateux systémique</li> <li>- Maladie de Behçet</li> <li>- Sclérodermie</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde</li> </ul>
Toxique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iatrogène : méthotrexate, hydroxycarbamide, fluindione, nicorandil, inhibiteur multi-kinase, dermite livedoïde de Nicolau</li> <li>- Toxicomanie</li> </ul>
Psychiatrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pathomimie</li> </ul>
Externe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traumatisme</li> <li>- Morsure et piqûre</li> <li>- Brûlure thermique, chimique ou électrique</li> </ul>
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Klinefelter</li> <li>- Oxalose primitive</li> <li>- Déficit en prolidase</li> </ul>

Ainsi, comme le soulignait l'équipe de Cacoub, l'ulcère peut-être révélateur d'une pathologie systémique sous-jacente (12). L'association avec un livedo pathologique permet d'orienter l'enquête étiologique.

## b) Livedo

Le livedo est un symptôme défini comme des macules érythrocyanotiques formant des mailles connectées (13,14). En 1907, Ehrmann a introduit le terme de livedo « racemosa » (ramifié), constitué de mailles irrégulières et ouvertes, en opposition au livedo « reticularis » (réticulé), formé de mailles régulières et fermées (15).

Il est important de souligner que dans la littérature anglo-saxonne le livedo, qu'il soit ramifié ou réticulé, est dénommé « reticularis » (13,15). La distinction entre ces deux formes a surtout un intérêt didactique puisque tout livedo infiltré, suspendu et/ou associé à d'autres lésions dermatologiques doit être considéré comme pathologique (13-15).

L'aspect clinique est expliqué par l'anatomie de la microcirculation cutanée. Une maille est le reflet d'une unité vasculaire fonctionnelle. Comme l'illustre la figure 1, chaque unité forme un cône à base épidermique alimenté en son sommet par une artère dermique (13-15). La délimitation en surface est formée par les plexus veineux dermiques.

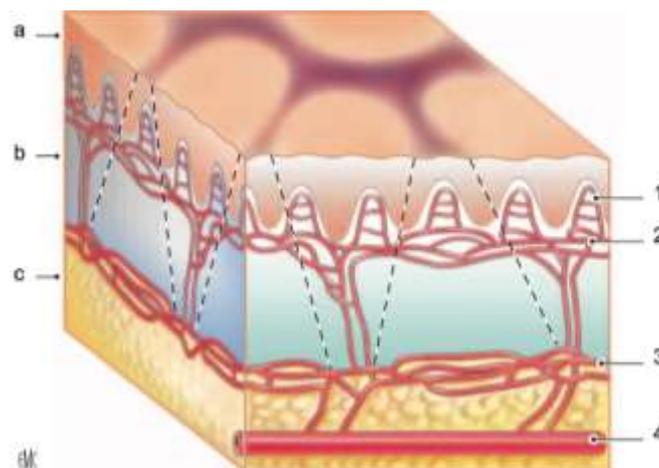


Figure 1. Schéma de la vascularisation cutanée organisée en unités fonctionnelles vasculaires cutanées. 1. Anses capillaires ; 2. Plexus sous-papillaire ; 3. Plexus du derme profond ; 4. Vaisseaux sous-cutanés ; a. épiderme ; b. derme ; c. hypoderme (13).

Le livedo s'explique par une stase du sang veineux désoxygéné au niveau dermique. Seuls 2 mécanismes physiopathologiques peuvent en être à l'origine : une perturbation vasomotrice (locale ou générale) ou une obstruction vasculaire (13-15).

Dans le contexte d'ulcère cutané, il faut rechercher une pathologie vasculaire obstructive. Les ulcères, liés à l'hypoxie cutanée, sont généralement de petite taille, hémorragiques, nécrotiques et hyperalgiques (12,16,17). Souvent localisées aux extrémités, ces ulcérations peuvent survenir sur la jambe et aboutir à un ulcère de grande taille, surtout s'il existe un terrain cutané fragile sous-jacent. L'obstruction vasculaire est secondaire soit à une atteinte pariétale (vascularite) soit à une occlusion endoluminale (thrombose ou embolie) (13,15). Sur le plan physiopathologique, il s'agit de deux mécanismes étroitement liés. En 2009, Dallot et al expliquaient que les vasculites peuvent devenir thrombosantes et les vasculopathies thrombosantes, devenir inflammatoires (17). Nous aborderons ces différents mécanismes et les causes à évoquer.

## 2. Les vascularites

### a) Définitions et généralités

Selon la conférence de consensus de Chapel Hill (CCCH), les vascularites sont définies par une inflammation de la paroi d'un vaisseau (artère, veine et/ou capillaire) (18). Pour éviter toute confusion, Dallot et al préconisaient d'utiliser le terme de vascularite pour désigner la maladie et celui de vasculite pour l'atteinte histologique (17).

En 1990, l'*American College of Rheumatology* (ACR) a établi une classification des vascularites essentiellement basée sur des critères cliniques (17,19). En 1994, la nomenclature issue de la CCCH a permis d'intégrer les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques. Ainsi la classification des vascularites se fait en fonction de la taille du vaisseau et de l'atteinte histologique (18). Les vaisseaux dits de gros calibre correspondent à l'aorte et ses branches, ceux de petit calibre sont les capillaires et vaisseaux pré et post capillaires. En position intermédiaire, on parle de vaisseaux de moyen calibre (17-19).

Selon la CCCH revisitée en 2012, qui sert actuellement de référence, le classement des vascularites est le suivant :

- Les vascularites des artères de gros vaisseaux comprenant la maladie de Takayasu et la maladie de Horton.
- Les vascularites des artères de moyen calibre comprenant la périartérite noueuse (PAN) et la maladie de Kawasaki.
- Les vascularites des vaisseaux de petit calibre comprenant deux catégories : les cryoglobulinémies et les vascularites nécrosantes associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (18). Les ANCA sont des anticorps dirigés contre un antigène des polynucléaires neutrophiles découverts au milieu des années 1980 (20). Ils sont majoritairement soit dans le cytoplasme (c-ANCA) soit en périnucléaire (p-ANCA) (20). On distingue deux antigènes cibles : la protéinase 3 (PR3) cible des c-ANCA alors que la myéloperoxydase (MPO) est reconnue par la majorité des p-ANCA (20). Les vascularites associées aux ANCA sont : la granulomatose avec polyangéite (GPA, ancienne maladie de Wegener), la polyangéite microscopique (PAM), et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, ancien Churg et Strauss) (18).

En dehors des vascularites individualisées ci-dessus comme entités bien définies, il y a également des vascularites d'autre origine : infectieuses (bactériennes ou virales dont les hépatites et le VIH), associées à des connectivites (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde...), associées à une hémopathie (myélodysplasie, lymphome, myélome...) ou affections malignes (cancers solides) et médicamenteuses (18).

L'inflammation pariétale présente dans les vascularites, peut se compliquer de thromboses vasculaires et de modifications du vaisseau (sténose, dilation et anévrisme) expliquant les manifestations cliniques (15,16).

La figure 2 illustre les différents réseaux vasculaires cutanés : le plexus profond hypodermique constitué de vaisseaux de moyen calibre, le plexus du dermique réticulaire et le plexus situé à la jonction derme papillaire/derme réticulaire d'où émergent les capillaires papillaires (21,22). Ces deux derniers plexus sont constitués de vaisseaux de petit calibre (10,17).

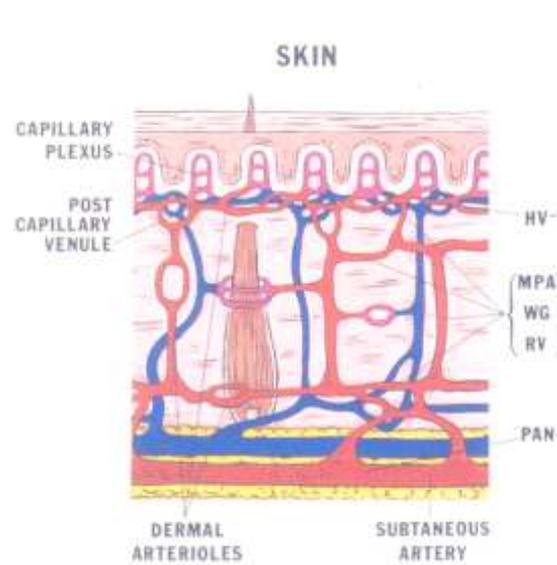


Figure 2. Niveau de l'atteinte vasculaire dans la peau au cours des vascularites systémiques. PAN : périartérite noueuse. RV : purpura rhumatoïde. WG : Wegener, granulomatoses avec polyangéite. MPA : polyangéite microscopique. HV : vascularite d'hypersensibilité (22).

Cliniquement, les vascularites s'expriment par une symptomatologie commune : purpura, urticaire, livedo, nodule, ulcération nécrotique (16,17). Il existe une corrélation anatomoclinique : le livedo est le stigmate d'une atteinte des vaisseaux de moyen calibre, c'est pourquoi la PAN est la première vascularite à évoquer (11,16,17). L'ulcération indique une évolution thrombosante (17).

Comme on peut le constater sur la figure 3, au cours des vascularites il existe un chevauchement du type de vaisseau atteint, par conséquent le bilan étiologique du livedo doit également intégrer la recherche des vascularites des vaisseaux de petit calibre (17-19,22).

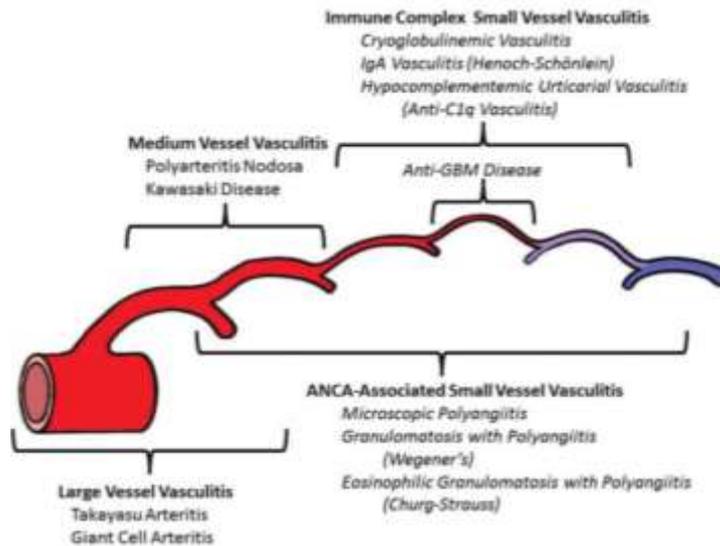


Figure 3. Distribution des vascularites en fonction du calibre du vaisseau. A noter le chevauchement des vascularites des vaisseaux dit de gros calibre sur les vaisseaux de moyen calibre. Il en est de même avec les vascularites des vaisseaux de moyen et petit calibre. On trouve de gauche à droite : l'aorte, les artères de gros calibre, les artères de moyen calibre, les artérioles, les capillaires, les veinules puis les veines. ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (18).

Il est intéressant de noter que l'atteinte histologique n'est ni suffisante ni spécifique pour poser un diagnostic. Dans une étude rétrospective de 348 patients atteints de PAN, on constatait que seul 70,1% des patients avaient une histologie typique (23). En effet, au cours des vascularites systémiques, la vasculite leucocytoclasique peut être le seul signe histologique mis en évidence (17). Il en est de même avec les ANCA qui ne sont pathognomoniques d'aucune vascularite (20).

Par la suite, nous aborderons surtout le chapitre de la périartérite noueuse et son diagnostic différentiel, ainsi que les principales vascularites des vaisseaux de petit calibre à l'origine d'ulcères et livedo (17).

## b) La périartérite noueuse

La PAN a été décrite pour la première fois par Küssmaul et Maier en 1866 (24). Selon la CCCH de 2012, elle est définie comme une vasculite nécrosante et segmentaire des artères de petit et moyen calibre, sans glomérulonéphrite ni ANCA (18).

Cela se traduit à la phase aigüe par une nécrose fibrinoïde de la média associée à un infiltrat inflammatoire polymorphe à prédominance de polynucléaires neutrophiles. La réparation cicatricielle aboutit à une endartérite fibreuse (12,17,25,26). L'immunofluorescence directe (IFD) peut objectiver des dépôts immuns de C3 et d'IgM (25). Sur le plan biologique, on constate d'une part un syndrome inflammatoire (élévation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive CRP) et d'autre part, le plus souvent une négativité des ANCA (25-27).

Actuellement, on en distingue deux sous types: la PAN systémique (PANs) et la PAN cutanée (PANc) (31). Ces deux formes partageant les mêmes caractéristiques histologiques et biologiques, cette séparation a souvent été remise en question (27-29). En 1997, une étude rétrospective a été menée sur 79 patients atteints de PANc : le passage vers la forme systémique n'est survenu chez aucun patient (28). Par conséquent : la PANc, limitée à un territoire régional et bénigne s'oppose à la PANs, forme sévère. Cette distinction a donc un intérêt pronostique et thérapeutique.

- **La PANs** est une maladie rare dont l'incidence annuelle est estimée entre 4 à 16 cas par million d'habitants (25,30). Dans leur étude rétrospective, Pagnoux et al constataient une atteinte des sujets de tout âge (moyenne à 52 ans), avec une légère prédominance féminine (23). Certains facteurs favorisants ont été mis en évidence, notamment l'infection par le virus de l'hépatite B (25). Son incidence a ainsi diminuée en France suite aux campagnes de vaccination (24,25). Les mécanismes physiopathogéniques restent encore mal élucidés : plusieurs hypothèses ont été émises parmi lesquelles la formation de complexes immuns dirigés contre les vaisseaux (24).

Il s'agit d'une affection chronique, évoluant par poussées au cours desquelles on peut constater une fièvre, une altération de l'état général et une atteinte systémique variable (15,25) . L'atteinte neurologique est la plus fréquente. Elle se manifeste essentiellement par des mononévrites multiples sensitivomotrices, distales et asymétriques (23,24). L'atteinte du système nerveux central est très rare. Dans l'étude de Pagnoux et al, seul 4,6% des patients avaient une atteinte centrale à type d'accident vasculaire cérébral (AVC) (23). Les atteintes urologiques et rénales sont les deuxièmes par ordre de fréquence (23). L'hypertension artérielle, l'hématurie et la protéinurie sont

les trois principales manifestations de la néphropathie vasculaire (23,23). Une insuffisance rénale peut également survenir (24). L'orchite est l'un des symptômes les plus caractéristiques de la PAN, appartenant aux critères de classification ACR (31). Des myalgies diffuses et des arthralgies des grosses articulations sont présentes dans la moitié des cas (23). Dans une revue de la littérature publiée en 2017, Chasset et *al.* constataient des manifestations dermatologiques dans 28 à 60% des cas, prédominant aux membres inférieurs (25). Le purpura infiltré des extrémités était la manifestation dermatologique la plus fréquente. Le livedo, présent dans 17% des cas, était ramifié, parfois infiltré et suspendu (23). Les nodules inflammatoires sous-cutanés, à l'origine du nom de cette affection, étaient également présent dans 17% des cas (23). Chez un tiers des patients, des douleurs abdominales ont été constatées, dont l'origine exacte n'était pas connue (23). En cas d'ischémie, une hémorragie digestive et une perforation du grêle peuvent survenir (23,24). D'autres manifestations, plus rares, ont également été observées comme des myocardites, des cholécystites ou des pancréatites (23).

- **La PANc** a été individualisée pour la première fois par Lindberg en 1931 (27). À l'heure actuelle, peu de données épidémiologiques sont disponibles : l'incidence et la prévalence de cette affection dans la population générale ne sont pas connues (25). Daoud et *al.* constataient une atteinte des sujets de tout âge (moyenne à 45 ans), avec une légère prédominance féminine (28). Il s'agit d'une affection dont la physiopathologie est mal connue. Alors que la PANs peut être secondaire, aucun facteur favorisant n'a été démontré dans la forme cutanée (27,28).

Sur le plan clinique, elle se manifeste par une atteinte cutanée et neuro-musculaire régionale (arthromyalgies et polyneuropathie sensitive) (28). Une fièvre peut s'y associer (25,29). En 2009, l'équipe de Nakamura a établi des critères diagnostiques dans lesquels la présence d'un signe témoignant d'une atteinte systémique exclut la PANc (32). Chasset et *al.* notaient la présence de nodules cutanés et d'un livedo dans respectivement 74 à 80 % et 56 à 74% des cas (25). Alors que dans la forme systémique, les ulcères n'étaient présents que dans 4% des cas, dans la forme cutanée ils étaient constatés

chez 52% des patients (25). Les ulcères résultent de la coalescence des nodules (28). Ils sont généralement localisés aux membres inférieurs, parfois de grande taille, hyperalgiques, hémorragiques et bordés d'un livedo (28,29).

### c) Le déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2)

Le DADA2 est l'un des principaux diagnostics différentiels de la PANs.

Il n'apparaît pas dans la classification CCCH car il s'agit d'une vascularite inflammatoire décrite pour la première fois en 2014 par deux équipes indépendantes : celle de Zhou et celle de Navon (33,34). Depuis, seul 135 cas ont été publiés (35). Le DADA2 est lié à une mutation récessive, homozygote ou hétérozygote composite, du gène *cat eye chromosome region 1 (CECR1)* situé sur le chromosome 22q11 (33-35). Ce gène a récemment été renommé *adénosine déaminase 2 (ADA2)* (35). Actuellement, plus de 50 mutations ont été identifiées, variant notamment en fonction de l'ethnie étudiée (35). Initialement décrite chez les patients géorgiens juifs, nous savons maintenant qu'elle est ubiquitaire (34-36).

L'adénosine déaminase 2 est une enzyme extracellulaire d'origine myéloïde permettant la transformation de l'adénosine en inosine (37). Elle est très peu sécrétée en condition physiologique, son activité est au maximum en condition de stress cellulaire (hypoxémie, inflammation) (37). Les mutations peuvent affecter différentes portions de la protéine interférant sur son activité enzymatique et/ou sur sa conformation (38). Son rôle dans le DADA2 est encore mal compris (35). En 2010, Zavialov et *al.* constataient que sa présence permettait une différenciation des monocytes en macrophages M2 anti-inflammatoires (37). Ainsi son absence pourrait être associée à une différenciation des monocytes préférentiellement vers la voie M1 pro-inflammatoire classant le DADA2 dans les maladies auto-inflammatoires (MAI) (33,35). Belot et *al.* ont émis l'hypothèse d'une activation des neutrophiles avec l'expression d'une signature neutrophilique chez deux patients atteints de DADA2 (40). Zhou et *al.* ont constatés d'une part des hémorragies cérébrales chez des poissons mutés et d'autre part une destruction, *in vitro*, de cellules endothéliales par des monocytes issus de patients (33). Ainsi l'enzyme aurait également un rôle sur l'intégrité et la croissance des cellules endothéliales. La figure 4 illustre les principales hypothèses physiopathologiques du DADA2.

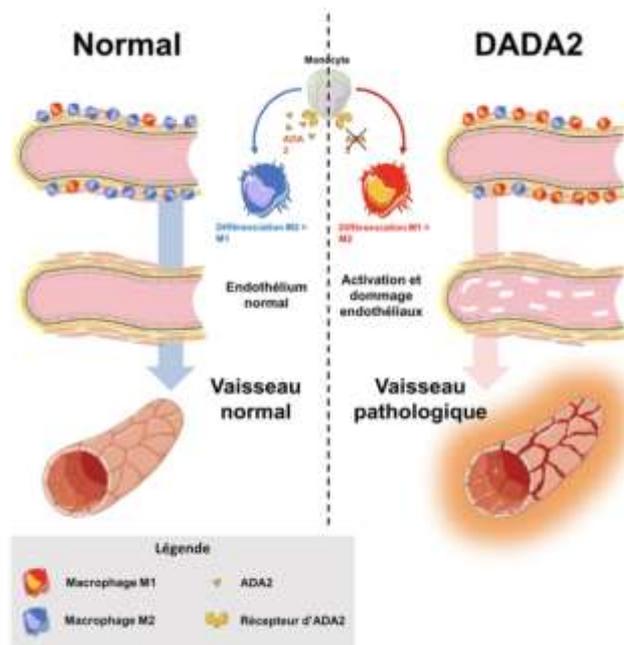


Figure 4 Physiopathologie du déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2). En l'absence de déficit, l'ADA2 joue un rôle de facteur de croissance monocyttaire et favorise la différenciation vers la voie M2 anti-inflammatoire. En son absence, la différenciation s'effectue vers la voie M1 pro-inflammatoire. A noter l'effet direct du DADA2 sur l'intégrité vasculaire (35).

Cliniquement, le DADA2 se caractérise donc par des phénomènes inflammatoires et/ou vasculaires d'apparition très précoce au cours des premières années voire des premiers mois de vie (35). Quelques cas débutant à l'âge adulte ont été observés (35). Tous les organes peuvent être atteints, néanmoins la peau et système nerveux central sont les plus concernés (35). Lors des poussées, la fièvre est constatée dans plus d'un cas sur deux (35,38,40). Nous ne disposons pas d'assez de données pour en déterminer les caractéristiques (durée, intensité, fréquence). Le livedo était la seconde manifestation la plus fréquente. Les autres atteintes cutanées décrites dans la PANs (purpura, nodules et ulcères) sont rarement observées au cours du DADA2 (35). L'atteinte neurologique conditionne le pronostic avec un risque majeur d'AVC (33). En effet, dans l'étude de Fayand et *al* on notait la survenue d'AVC ischémique dans 41,5% des cas. La survenue d'un AVC hémorragique, était moins fréquente mais non négligeable (12% ) (35). Les neuropathies périphériques étaient présentes chez moins de 10% des patients. Dans la littérature, on constate qu'elles peuvent se traduire par une polyneuropathie sensitivomotrice ou une mononévrite multiple localisée aux membres inférieurs ou aux nerfs crâniens (34).

D'autres manifestations plus rares peuvent survenir. Selon Schepp et *al*, le DADA2 perturberait l'homéostasie médullaire expliquant, avec l'inflammation chronique, la présence des symptômes suivants : splénomégalie, anémie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie (40). Ils notaient également une diminution du nombre et de la différenciation des lymphocytes B en lien avec l'inflammation chronique (40). Ainsi on observe des cas d'infections récidivantes (respiratoires et/ou oto-rhino-laryngées, ORL) en lien avec une hypogammaglobulinémie (IgG, IgA et/ou IgM) (35,40). De nombreuses autres atteintes systémiques sont décrites comme l'hypertension artérielle, les douleurs abdominales, les arthralgies des petites articulations et l'hépatomégalie (35).

Au cours des examens complémentaires, on note : une élévation de la CRP, une négativité des ANCA et, dans deux tiers des cas, une vasculite nécrosante de type PAN à l'histologie (35).

Devant l'ensemble de ces manifestations clinico-biologiques le diagnostic de PANs est souvent évoqué (31). Ainsi, Sahin et *al*. signalaient qu'environ la moitié des DADA2 était initialement diagnostiqués PAN (PANs ou PANc) (41). En revanche, la présence de manifestations systémiques écarte formellement un rapprochement avec la PANc. Les caractéristiques comparant les deux diagnostics sont résumées dans le Tableau 2.

Le diagnostic repose sur le séquençage du gène *ADA2* (33). Dans l'étude menée par Schepp et *al*, le taux et l'activité de l'enzyme adénosine déaminase 2 étaient mesurés chez 177 patients atteints de DADA2. On constatait dans tous les cas : l'absence d'expression de la protéine et la diminution voire l'absence d'activité enzymatique (40). Le dosage enzymatique est plus fiable que le dosage du taux, puisque dans certains cas une protéine non fonctionnelle est présente en quantité normale (35,,42). Nanthapaisal et *al*. ont dosé chez 3 patients atteints de PANs l'activité de l'enzyme l'adénosine déaminase 2 qui s'avérait être normale (43). En dehors d'investigations de recherche, le dosage de cette activité enzymatique n'est pas encore disponible en France.

Tableau 2 Principales caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques, physiopathologiques et thérapeutiques de la PANs et du DADA2.

Caractéristiques	PANs	DADA2
Antécédents familiaux	Non	Oui
Physiopathologiques	Mal connu Complexes immuns circulants	Mal connu Déficit en adénosine déaminase 2
Âge de début	Entre 50-60ans Peut concerner tous les âges	Avant 10ans Rare à l'âge adulte
Cliniques <sup>(25,35)</sup> (fréquence %)	Fièvre (31-69) Atteintes cutanées : Purpura (22) Livedo (17) Nodules (17) Atteintes neurologiques : Neuropathies périphériques (74) Atteinte système nerveux central (4,6) Autres : Arthralgies (44-58) Myalgies (30-59) Douleurs abdominales (36-97) Hypertension artérielle (10-63) Orchite (22)	Fièvre (56,3) Atteinte cutanée : Livedo (55,6) Atteintes neurologiques : AVC (41,5) Neuropathies périphériques (9,6) Autres : Splénomégalie (32,6) Douleurs abdominales (19,3) Arthralgies (23,7) Hypertension artérielle (24,4)
Biologiques	Perturbations de la NFS : Anémie Hyperleucocytose CRP élevée en poussée ANCA négatif	Perturbations de la NFS : Anémie Lymphopénie Thrombopénie Neutropénie CRP élevée en poussée ANCA négatif Hypogammaglobulinémie
Histologiques	Vasculite nécrosante et segmentaire des vaisseaux de moyen calibre Vasculite leucocytoclasique	Vasculite nécrosante et segmentaire des vaisseaux de moyen calibre Vasculite leucocytoclasique
Thérapeutiques	Corticothérapie Cyclophosphamide Autres : rituximab, méthotrexate	Corticothérapie Anti-TNF alpha Autres : rituximab, méthotrexate, plasma frais congelé, allogreffe

PANs : périartérite noueuse systémique, DADA2 : déficit en adénosine déaminase 2. AVC : accident vasculaire cérébral. NFS : numération de la formule sanguine. CRP : protéine C-réactive. ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Anti-TNF alpha : anti tumor necrosis factor alpha (25,35).

#### d) Les vascularites des vaisseaux de petit calibre

Les vascularites liées aux ANCA sont des maladies rares, dont le diagnostic repose sur la présentation clinique, le sous-type d'ANCA et l'examen histologique.

- En France, **la GPA** est la vascularite liée aux ANCA la plus fréquente, avec une prévalence estimée à 24 par millions d'habitants (44). Elle atteint aussi bien les hommes que les femmes de tout âge (médiane à 50 ans) (44). Elle se manifeste essentiellement par une atteinte des voies aériennes supérieures, des poumons et des reins (44,45). Elle associe des lésions de vascularites et des lésions granulomateuses (44,45). L'atteinte de la sphère ORL se traduit par : une rhinite, un épistaxis, une sinusite et/ou otite. Les symptômes pulmonaires sont aspécifiques, regroupant : une toux, une dyspnée, des douleurs thoraciques et une hémoptysie. La glomérulonéphrite nécrosante est à l'origine d'une hématurie et d'une protéinurie voire d'une insuffisance rénale (44). Des ANCA sont détectés dans 90% des cas, majoritairement des c-ANCA, anti PR3 (44). Les lésions histologiques que l'on peut constater au cours de la GPA sont : des granulomes et une vasculite nécrosante et/ou granulomateuse des vaisseaux de petit voire de moyen calibre (18). Des dépôts immuns peuvent être constatés à l'IFD (45). Dans une étude rétrospective menée chez 244 patients atteints de GPA, Daoud et *al.* notaient une atteinte cutanée dans 14% des cas, majoritairement localisée aux membres inférieurs (45). Le purpura était le symptôme le plus fréquent (14 cas), suivi par les ulcères (8 cas) (45). Au cours de la GPA, les ulcères se présentent sous forme d'ulcérations nécrotiques ou de pyoderma gangrenosum (45,46). Le livedo est une manifestation exceptionnelle (47).
- **La PAM** a été individualisée de la PAN par Wohlwill et redéfinie par Davson en 1948 (30). L'incidence annuelle est estimée à 6 par million d'habitants (30). Elle concerne aussi bien les hommes que les femmes, généralement après 50 ans (44). Au cours de cette affection, les deux principales cibles sont : le rein et le poumon (30,44). L'atteinte rénale, caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante, se manifeste par une hématurie, une protéinurie voire une insuffisance rénale (44). L'atteinte pulmonaire, liée à une

hémorragie intra-alvéolaire, se manifeste par une hémoptysie (44). Dans 60 à 75% des cas, on trouve des p-ANCA, anti MPO (44). L'examen histologique révèle une vasculite nécrosante segmentaire non granulomateuse des vaisseaux de petit, et parfois de moyen calibre (18). Des dépôts immuns peuvent être constatés en IFD (18). Guillevin et *al.* constataient au cours d'une étude rétrospective, une atteinte cutanée dans 53% des 85 cas de PAM (48). Elle se manifestait par : un purpura, un livedo et des nodules cutanés dans respectivement 35%, 11% et 11% des cas. Aucun ulcère n'était constaté (48). Dans l'étude de Niiyama et *al.* un cas d'ulcère de jambe était répertorié sur les 18 cas de PAM avec atteinte cutanée (49). En 1992, Homas et *al.* décrivaient un cas d'ulcère de jambe nécrotique chez un patient atteint d'une PAM ayant fait suite à des lésions purpuriques (22).

- **La GEPA** est la plus rare des vascularites liées aux ANCA : peu de données épidémiologiques sont disponibles (44). Elle est caractérisée par l'association d'un asthme de début tardif et d'une hyperéosinophilie (44,50). Les ANCA sont présents dans 30 à 40% des cas, de type p-ANCA, anti MPO (44). L'examen histologique objective un infiltrat à éosinophiles, des granulomes extravasculaires et une vasculite nécrosante des vaisseaux de petit calibre (18,44). L'IFD est généralement négative (47). L'atteinte cutanée est présente dans 40 à 70% des cas, essentiellement sous forme d'un purpura des membres inférieurs (30,47).

**Les cryoglobulinémies** sont liées à des immunoglobulines, les cryoglobulines, qui précipitent au froid (51). On distingue 3 types de cryoglobulinémies : le type 1, composé d'immunoglobulines monoclonales; le type 2, composé d'immunoglobulines monoclonales et polyclonales et le type 3, composé d'immunoglobulines polyclonales (51–53). Les cryoglobulinémies mixtes de type 2 et 3, associées aux maladies auto-immunes et inflammatoires, sont à l'origine de vascularites (18,51). En revanche, la cryoglobulinémie de type 1, associée aux hémopathies, entraîne une vasculopathie thrombotique (51,53). Les cryoglobulinémies atteignent aussi bien les hommes que les femmes, autour de la 5<sup>ème</sup> décennie (53). Les poussées peuvent être déclenchées par une exposition au froid, des efforts prolongés, l'orthostatisme voire un traumatisme (51). Les

symptômes suivants peuvent être observés : une fièvre, des arthralgies bilatérales et symétriques des grosses articulations, des myalgies diffuses et des polyneuropathies sensitivomotrices des membres inférieurs (51). L'atteinte rénale, liée à une néphropathie glomérulaire, se traduit par une protéinurie, une hématurie voire une insuffisance rénale (51). Cohen et *al.* constataient une atteinte cutanée, majoritairement localisée aux membres inférieurs, chez 92% des patients atteints de cryoglobulinémie (72 cas) (53). La principale manifestation cutanée était le purpura (53). Les ulcères et le livedo étaient constatés dans respectivement 25% et 19% des cas (53). La cryoglobulinémie de type 1 était la forme la plus pourvoyeuse d'ulcère (53). D'autres manifestations plus rares peuvent être constatées comme : des douleurs abdominales et l'infarctus du myocarde (51). Le diagnostic repose d'une part sur l'existence d'une cryoglobulinémie d'autre part, sur l'analyse histologique objectivant une thrombose vasculaire de matériel amorphe correspondant aux immunoglobulines et/ou des dépôts immuns à l'IFD (52,53).

### 3. Thromboses et embolies

Les pathologies suivantes surviennent généralement dans un contexte stéréotypé orientant aisément le diagnostic.

#### a) Thromboses

Les thromboses s'expliquent soit par des anomalies hématologiques (troubles de la coagulation, syndromes myélodysplasiques) soit par la présence anormale d'éléments circulants (troubles métaboliques et cryopathies). Les causes de thrombose sont détaillées dans le Tableau 3 (15).

**Concernant les troubles de la coagulation** : des antécédents de thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires à répétition et/ou inexplicables doivent faire rechercher une thrombophilie (13,15). Le risque étant cumulatif : le bilan doit être exhaustif (7,12,15) . La notion de multiples fausses couches oriente vers un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), a fortiori s'il existe un contexte favorisant comme un lupus (13).

**La calciphylaxie**, liée à l'insuffisance rénale terminale, est la première cause de thrombose d'origine métabolique. Il s'agit d'un phénomène rare et grave décrit pour la première fois par Selye en 1964 (54). Cette affection résulte d'une calcification des vaisseaux de petit et moyen calibre aux niveaux cutané et adipeux (55) La principale hypothèse physiopathologique est une anomalie du rapport calcium/phosphore liée à l'insuffisance rénale terminale (15,55). La prévalence est de 4% chez les patients hémodialysés et concerne essentiellement les femmes entre la 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> décennie (55,56). Au cours de cette affection, on constate des ulcères nécrotiques, de grande taille et hyperalgiques (55,56). Dans l'étude d'Angelis et *al.*, les ulcères étaient localisés sur les jambes dans 6 des 9 cas, les autres localisations étaient la cuisse et le bras (56). Aucun livedo n'était présent, néanmoins il s'agit d'une manifestation qui peut précéder les ulcères. Une fièvre et des myalgies diffuses peuvent compléter le tableau (56).

**Les cryopathies** sont caractérisées par des symptômes déclenchés suite à une exposition au froid (13-15). Elles regroupent la cryoglobulinémie de type 1, la maladie des agglutinines froides et la cryofibrinogénémie. Les cryopathies sont à l'origine de nécroses cutanées, de purpura, d'une acrocyanose et d'un syndrome de Raynaud. Le livédo est présent dans 17% des cryoglobulinémies de type I, 10% des maladies des agglutinines froides et occasionnellement signalé au cours des cryofibrinogénémies symptomatiques sporadiques ou familiales. Alors que les nécroses siègent préférentiellement sur les extrémités, le livédo prédomine parfois sur les zones découvertes (15).

Tableau 3 Mécanismes et causes des thromboses vasculaires.

Mécanisme	Causes	
Anomalies hématologiques	- Troubles de la coagulation	- Déficit congénital en protéine S ou C - Déficit congénital en antithrombine - Mutation du facteur V, facteur II - Afibrinogénémie - Hyperhomocystéinémie - TIH, CIVD, SAPL
	- Syndromes myéloprolifératifs	
Éléments circulants anormaux	- Troubles métaboliques	- Calciphylaxie - Oxalose
	- Cryopathies	- Cryoglobulinémie de type 1 - Cryofibrinogénémie - Maladie des agglutinines froides

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, SAPL : syndrome des antiphospholipides, TIH : thrombopénies immuno-allergiques induites par l'héparine

## b) Embolies

Les différentes étiologies de livedo par embolies et les circonstances de survenue sont résumées dans le Tableau 4 (15).

Tableau 4 : Les différents types d'embolies et les circonstances de survenue.

Type d'embolie	Circonstance de survenue
Embole fibrinocruorique	- Fibrillation atriale
Embole septique	- Endocardite infectieuse
Embole de cholestérol	- Geste invasif : cathétérisme artériel, chirurgie cardiaque ou artérielle - Mise en route d'un traitement anticoagulant ou fibrinolytique
Embole gazeuse	- Accident de décompression - Maladie des caissons
Embole graisseuse	- Polytraumatisme avec fracture osseuse
Embole tumorale	- Néoplasie

## 4. Examens complémentaires

### a. Bilan biologique

Devant un ulcère cutané atypique, un livedo ou toute autre manifestation cutanée pouvant rentrer dans le cadre d'une vasculopathie, il est souhaitable d'effectuer le bilan biologique suivant en première intention : un bilan biologique standard, un bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation, CRP), un bilan auto-immun (anticorps anti-nucléaires, anti-ADN natifs, anti-antigènes nucléaires solubles, facteur rhumatoïde, ANCA, c-ANCA, p-ANCA, cryoglobulinémie), un dosage du complément, une électrophorèse des protéines plasmatiques, des sérologies (hépatite B, C, TPHA-VDRL, VIH) et un bilan d'hémostase.

Des dosages complémentaires peuvent être nécessaires lorsque les pathologies suivantes sont particulièrement suspectées :

- Une thrombophilie avec la recherche de la mutation du facteur V de Leiden, mutation du facteur II, d'une hyperhomocystéinémie, et d'un déficit en protéine C ou S
- Un SAPL avec la recherche d'anticorps anti phospholipides (anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipine ou d'anticorps anti-β2 glycoprotéine 1).

- Une cryopathie en complétant le dosage de la cryoglobulinémie avec un dosage du cryofibrinogène et une recherche d'agglutinines.

#### b. Biopsie cutanée

L'examen histologique d'une biopsie cutanée devant un livedo pathologique est un examen clé (15). En 2009, l'équipe de Kluger proposait en cas d'ulcère et livedo d'effectuer la biopsie sur les berges et en cas de nécrose, à cheval sur la zone nécrotique et la zone saine (13,15). Elle doit être profonde et atteindre la jonction dermo-hypodermique. En 2005, Gibbs et *al.* suggéraient d'effectuer également un prélèvement du livedo à la fois au centre et en périphérie (14). Dans tous les cas, la biopsie doit être effectuée sur une lésion récente (idéalement évoluant depuis moins de 48H).

#### c. Bilan génétique

En cas de suspicion de DADA2, la recherche génétique de mutations du gène *ADA2* doit être proposée. Celle-ci est réalisée sur un prélèvement sanguin et doit être adressée au laboratoire de génétique des maladies rares et autoinflammatoires du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier.

# ARTICLE

## **Chronic leg ulcer revealing deficiency of Adenosine Deaminase 2: an atypical presentation**

### **Running head : leg ulcer as deficiency of Adenosine Deaminase 2**

H. Martin (1), AC. Bursztejn (1), JF. Cuny (2), G. Sarrabay (3), JL. Schmutz (1), I. Touitou (3), D. Wahl (4), A. Bonhomme (2)

(1) Dermatology department; Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

(2) Dermatology department; Metz-Thionville Regional Hospital, Metz, France

(3) Stem Cells, Cellular Plasticity, Regenerative Medicine and Immunotherapies, INSERM, Univ Montpellier, Department of Medical Genetics, Rare Diseases and Personalized Medicine, CHU Montpellier, Montpellier, France

(4) Vascular Medicine department; Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

**Corresponding author:** BONHOMME Axelle

Dermatology department; Metz-Thionville Regional Hospital, Metz, France

a.bonhomme@chr-metz-thionville.fr

**word count: 582**

**figure count: 2**

**Conflicts of interest:** None

Funding sources: None

The deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2), secondary to mutations in ADA2 gene, is a new autoinflammatory disease resulting in early-onset vasculopathy characterized by recurrent fever, skin and neurological manifestations.<sup>1,2</sup> Livedo reticularis is the main cutaneous manifestation.<sup>3</sup> We present the case of a man who exhibited an atypical form with chronic leg ulcer.

A 39-year-old man had experienced chronic leg ulcer since 7 years. His medical history was negative aside from a excision of varicosity and active smoking. He was born from Moroccan consanguineous parents . His younger brother was diagnosed with polyarteritis nodosa-like disease after an ischemic stroke at 25 yo and a ruptured aneurysm at 27 yo. Each flare-up was associated with fever, livedo reticularis, abdominal pain and an increased C-reactive protein (CRP). Ultrasonography disclosed leg superficial venous insufficiency. Biological examination excluded autoimmune, infectious, thrombophilia, cryoglobulin and familial Mediterranean fever disorders. Skin histology showed chronic inflammatory dermatitis. We hypothesized vasculopathy. antiplatelet, anticoagulant and colchicine were proposed without improvement. After 7 years, he was admitted for fever up to 40°C and painful ulcer over the right ankle. Physical examination disclosed a large, fibrinous and necrotic ulcer surrounded by an inflammatory rim (Fig. 1). Transient diffuse livedo were observed (Fig 2). He complained of occasional diffuse abdominal pain and leg paresthesia. Biological examination disclosed an increased CRP (125mg/l). Computed tomography was normal and hemocultures were sterile. Skin histology showed necrosis of the superficial dermis vessel, lumen occlusion and neutrophil infiltrate surrounding the vessel walls. Methotrexate 15 mg/week, prednisone 60mg/day and skin graft were subsequently initiated, allowing improvement within a few weeks. Direct sequencing of ADA2 gene disclosed homozygous NM\_001282225.1:c.1358A>G, p.Tyr453Cys mutation allowing diagnosis of DADA2. A relapse occurred when oral steroid therapy was tapered down.

DADA2 was diagnosed according to familial history, early-onset of clinical features and gene mutations. Cutaneous ulcers are rare, manifesting as a necrotic ulceration of the extremities (ear, fingertips, toes).<sup>1-5</sup> Caorsi *et al.* reported 5 patients out of 65 with a leg ulcer .<sup>4</sup> Among these 5 patients, a 59-year-old woman had a chronic leg ulcer with comparable histopathological findings and no other features from the DADA2 spectrum.<sup>1,5</sup> Other detailed clinical features were not available.<sup>1,4</sup> Of note, Suster *et al.* described the case of 4 Jewish teenagers who had emigrated from Georgia in 1986.<sup>6</sup> They had chronic leg ulcers due to

livedoid vasculopathy with typical clinical presentation, but refractoriness to antiplatelet. Histopathological findings were similar to those in our patient. Given the family history and early-onset ulcer, a genetic origin was suspected. Knowing that 10% of the population that have Jewish Georgian's ancestry carry the *ADA2* gene mutations, DADA2 could be hypothesized.<sup>1,7,8</sup> As illustrated in the present case, there may be an association between DADA2 and chronic leg ulcer mimicking livedoid vasculopathy.

Regarding pathogenesis, ADA2 would only be secreted in sites of inflammation, such as a cutaneous ulcer. Consequently, ADA2 deficiency leads to an uncontrolled inflammatory reaction due to neutrophil and cytokine activation, which can prevent healing.<sup>9,10</sup> Furthermore, it may have a role in endothelial integrity which could explain the histological lesions and livedoid vasculopathy presentation.<sup>3,4</sup> While venous insufficiency must be acknowledged in our case, the painful nature, resistance to venous compression, minimal venous involvement on ultrasound and vascular lesions to histopathological examinations confirm that venous insufficiency alone cannot explain the ulcer. Although the clinicopathological characteristics of our patient are consistent with livedoid vasculopathy, lesions were resistant to usual treatments. The present case is unusual because it the first described case of DADA2 chronic leg.

## Figures

Fig 1. Fibrinous and necrotic ulcer over the right ankle, surrounded by inflammatory and livedoid rim

Fig 2. Livedo reticularis of the trunk.

## REFERENCES :

1. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R *et al.* Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy *N Engl J Med.* 2014;**370**: 921-31.
2. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;**370**:911-20.
3. Fayand A, Sarrabay G, Belot A *et al.* Les multiples facettes du déficit en ADA2, vascularite, maladie auto-inflammatoire et immunodéficit : mise au point à partir des 135 cas de la littérature. *Rev Med Interne.* 2017. Doi : 10.1016/j.revmed.2017.11.006
4. Caorsi R, Penco F, Schena F, Gattorno M. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; **14** :51
5. Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ *et al.* A case series of adenosine deaminase 2-deficient patients emphasizing treatment and genotype-phenotype correlations. *J Rheumatol.* 2015; **42**:1532-4.
6. Suster S, Ronnen M, Bubis JJ, Schewach-Millet M . Familial Atrophie Blanche-like Lesions with Subcutaneous Fibrinoid Vasculitis. *Am J Dermatopathol.* 1986; **8**:386-91.
7. Gonzales Santiago TM, Zavialov A, Saarela J *et al.* Dermatologic features of ADA2 deficiency in cutaneous polyarteritis nodosa. *JAMA Dermatol.* 2015; **151**:1230-4.
8. Caorsi R, Penco F, Grossi A *et al.* ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis.* 2017; **76**:1648-56.
9. Belot A, Wassmer E, Twilt M *et al.* Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; **12**:44.
10. Zavialov AV, Engström A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. *Biochem J.* 2005; **391**:51-7.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans notre observation, la recherche de mutation du gène *ADA2* a permis de poser un diagnostic après plusieurs années d'errance. Même si le dosage de l'activité de l'enzyme adénosine déaminase 2 est réalisable, le séquençage du gène est l'examen de référence. Notre situation conduit à nous interroger sur la place d'une recherche génétique devant une suspicion de vascularite.

Cette recherche génétique concerne les vascularites auto-inflammatoires monogéniques dont le DADA2 fait partie. Le concept des MAI a été proposé par l'équipe de McDermott et Kastner en 1999, reposant sur le prototype des fièvres récurrentes héréditaires. Depuis, plusieurs classifications ont été proposées mais aucune n'a de valeur de référence (57-59). Cette diversité est le reflet du développement de nos connaissances sur les MAI (57). Celles-ci se caractérisent par des accès inflammatoires cliniques et biologiques de durée variable entrecoupés de périodes d'accalmie au cours desquelles on ne constate aucune anomalie clinico-biologique (57,58). Elles peuvent toutes se compliquer d'amylose inflammatoire (amylose AA), conditionnant en partie le pronostic (59). Sur le plan physiopathologique, elles résultent de mutations interférant sur la synthèse et/ou la régulation de l'interleukine 1 ou de l'interféron de type 1 (58). Les manifestations cliniques traduisent la présence d'un infiltrat inflammatoire (polymorphe ou à prédominance de lymphocytes ou de polynucléaires neutrophiles) et/ou l'existence d'une vasculite (58). Les vasculites sont dues à une toxicité directe des interleukines et des interférons sur l'endothélium vasculaire (60).

Dans la littérature, on ne trouve que deux vascularites auto-inflammatoires dont l'atteinte vasculaire est multiviscérale. Cela concerne les MAI suivantes :

- **Le DADA2**

Fayand et *al.* constataient que les phénomènes d'origine vasculaire étaient les plus fréquents, présents dans 79,3% des cas (35). Si le livedo, les AVC et l'hypertension artérielle en sont les manifestations les plus fréquentes, d'autres manifestations plus rares ont été décrites (35). Sur le plan cutané, on peut constater : des nodules, un

purpura, un exanthème maculo-papuleux et un syndrome de Raynaud (34). La néphropathie vasculaire, dans sa forme sévère, peut se traduire par une protéinurie voire une insuffisance rénale (35). L'atteinte directe des capillaires sinusoides hépatiques et l'existence d'anévrismes de l'artère hépatique sont constatés chez les patients porteurs d'une hépatomégalie (33,34). Dans moins de 2% des cas une atteinte rétinienne, en rapport avec une occlusion de la veine centrale de la rétine ou avec une sténose artérielle rétinienne, a été constatée (35). Au cours d'une étude rétrospective sur 24 patients, Navon et al observaient les vasculites suivantes : nécrosantes à type de PAN (7 patients) et/ou leucocytoclasiques ( 6 cas) et/ou granulomateuse (1 cas) (34). Deux cas d'amyloses inflammatoires ( amylose AA ) , avec atteinte rénale et digestive, ont été décrits (33,61). Sur le plan thérapeutique, aucun traitement n'a encore été validé dans cette affection. La corticothérapie à forte dose permet d'obtenir le contrôle (partiel ou complet) de la maladie, néanmoins la majorité des patients devient corticodépendant (35,38). De nombreux traitements immunosuppresseurs ont été proposés (cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, cyclosporine, mycophénolate mofétil, sirolimus, tacrolimus, et rituximab), sans efficacité (35,38). Les transfusions de plasma frais congelé sont également peu efficaces (35). Les résultats obtenus avec les suppléments par immunoglobulines polyvalentes ne sont pas spécifiés (38). L'allogreffe, indiquée chez les patients souffrant d'atteinte médullaire sévère, corrige le taux et l'activité d'ADA2 entraînant une diminution voire une disparition des symptômes aussi bien vasculaires qu'inflammatoires (35). Caorsi et al. rapportaient 65 cas de DADA2 dont 16/18 traités par anti-TNF alpha (étanercept, adalimumab et infliximab) avaient une réponse partielle ou complète (38). Les anti-TNF alpha semblent donc être le traitement de première intention.

- **La fièvre méditerranéenne familiale ou *Familial Mediterranean Fever* (FMF)**

Il s'agit de la plus fréquente des MAI héréditaires (57). Elle est liée à une mutation autosomique récessive du gène *MFEV* (*Mediterranean fever gene*) découvert dans les années 1990 (58,62). La prévalence est élevée, estimée à 1/400 à 1/1000, dans les régions du pourtour du bassin méditerranéen (57,58). Dans 85% des cas, les premières manifestations débutent avant l'âge de 20 ans (57–59). Elle se caractérise typiquement par une fièvre récurrente élevée de courte durée (moins de 3 jours), des sérices se traduisant par des douleurs intenses (abdominales, thoraciques,

articulaires ou testiculaires) et une atteinte cutanée (57,59). Celle-ci était rapportée dans 3 à 40% des cas dans une étude de Ben-Chetrit et al (63). Il s'agissait essentiellement de placards pseudo-érysipéloïdes en lien avec une inflammation du derme superficiel sans vasculite (63). L'atteinte à type de vascularite est rare, affectant moins de 10% des cas (60). Dans une revue de la littérature récente, Jain et al. notaient l'existence de 157 cas de vascularites associées à la FMF (60). La forme la plus fréquemment retrouvée était un purpura rhumatoïde (69 cas). On notait 33 cas à type de PANs, dont certains graves et mortels avec hémorragies digestives et hématomes péri-rénal, en lien avec une vasculite des vaisseaux de moyen calibre (60). Les autres vascularites, plus rares, étaient celles à type de maladie de Takayasu ou ne concernant qu'un organe (60). Le diagnostic était évoqué devant la présence d'antécédents familiaux et confirmé par l'analyse génétique (60). Alors que dans la FMF le traitement de référence est la colchicine, dans ces formes les traitements suggérés étaient : la corticothérapie et les immunosuppresseurs (cyclophosphamide et azathioprine) (60,63).

Dans les autres vascularites auto-inflammatoires, l'atteinte vasculaire est beaucoup plus rare ou limitée à un organe, et c'est l'inflammation multiviscérale qui mime une vascularite systémique. Néanmoins les connaissances sur les MAI ne cessent d'augmenter. De plus une vascularite est une maladie systémique pouvant potentiellement toucher tous les organes, c'est pourquoi il faut savoir évoquer les MAI suivantes :

- **Le *stimulator of interferon genes (STING) - associated vasculopathy with onset the infancy (SAVI)***. Il s'agit d'une MAI de découverte récente, décrite pour la première fois en 2014 par Liu et al (64). Actuellement 16 cas ont été publiés, sans préférence ethnique (58). Cette interféronopathie résulte d'une mutation autosomique dominante dans le gène *TMEM173* qui code pour la protéine STING (58,65,66). Les deux principales cibles de cette affection sont la peau et le poumon (58,65). Liu et al. constataient l'apparition des premiers symptômes entre le premier jour de vie et la 8<sup>ème</sup> semaine (64). Des débuts plus tardifs, à l'adolescence et à l'âge adulte ont été décrits (67). Les antécédents familiaux ne sont pas toujours présents (64,67). Cliniquement, l'infiltrat lymphocytaire pulmonaire se traduit par une tachypnée dont l'évolution est marquée par une

dyspnée, des infections à répétition voire une insuffisance respiratoire traduisant un syndrome interstitiel pulmonaire (65). Sur le plan cutané, on observe initialement des lésions à type d'engelures des extrémités associées à un livedo inflammatoire en lien avec un infiltrat dermique neutrophilique et une vasculite des vaisseaux de moyen calibre (58,66). Par la suite, on constate une aggravation à chaque épisode de froid évoluant vers l'ulcération et la gangrène (58,65). La cicatrisation, lorsqu'elle est possible, laisse place à des cicatrices dépigmentées et atrophiques (65). Une fièvre complète fréquemment le tableau (60). La corticothérapie et les immunosuppresseurs (rituximab, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, methotrexate) se sont avérés inefficaces (58,60). Des thérapies ciblées, les anti-JAK, sont en cours d'évaluation (58,66).

- **Le *TNF alpha receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)*** est lié à une mutation autosomique dominante du gène codant pour le récepteur 1A du TNF (*TNFRSF 1A*) dont l'identification date de 1999 (68,69). C'est une affection rare dont nous ne disposons ni de la prévalence ni de l'incidence. Initialement décrite dans une population irlandaise, d'où le nom de fièvre hibernienne familiale, elle est ubiquitaire (58,59,69). Dans la revue de la littérature de Hentgen et *al.*, les auteurs ont constaté que l'âge de début variait de la naissance à 44 ans (69). En moyenne, les premières poussées surviennent lors de la deuxième décennie (69). Les antécédents familiaux ne sont pas systématiques (70). Lors des poussées, on constate chez la quasi-totalité des patients une fièvre prolongée (entre 5 et 21 jours) parfois hectiques (69). Les manifestations abdominales sont les deuxièmes plus fréquentes, elles se traduisent essentiellement par des douleurs abdominales intenses évocatrices d'un abdomen chirurgical et des troubles du transit (59,69).

Toro et *al.* observaient la présence d'une atteinte cutanée chez 84% de patients en poussée (25 cas) (71). Les principales manifestations étaient : des macules migrantes, des papules diffuses, un œdème périorbitaire et une fasciite migratrice, caractéristique du syndrome (71). Ces lésions étaient en lien avec une infiltration lymphocytaire et monocytaire périvasculaire (71). Plus rarement, d'autres symptômes peuvent être observés : des myalgies localisées et migrantes (suivant les lésions cutanées), des arthralgies diffuses, une conjonctivite

aseptique (69). La survenue d'une vascularite au cours du TRAPS est très rare : actuellement, seuls quelques cas anecdotiques à type de purpura rhumatoïde ont été décrits (60,69). La corticothérapie et le traitement par anti-TNF (étanercept) permettent une amélioration de la symptomatologie (69).

- **Le syndrome *chronic infantile neurologic cutaneous and articular disease (CINCA)***, aussi dénommé *neonatal onset multisystemic inflammatory disease (NOMID)*, décrit pour la première fois en France en 1981 par le Dr Prieur (57–59). Cette MAI est la plus sévère des cryopyrinopathies. Cette catégorie regroupe les affections liées à une mutation autosomique dominante d'un gène, *CIAS1*, qui code pour la cryopyrine (59,60). Selon le protocole national de diagnostic et de soins établi en 2013, ce sont des affections rares dont la prévalence en France est estimée entre 150 et 200 cas. Elle se manifeste dès la première année par une multitude de symptômes. Une fièvre est très souvent présente. L'atteinte neurologique est la manifestation la plus fréquente, elle se caractérise par : une irritabilité, des céphalées, une méningite chronique aseptique, une hypertension intracrânienne aboutissant à une atrophie cérébrale, un retard mental, une épilepsie et à des déficits moteurs (57,59,72). L'atteinte articulaire, associant arthralgies et arthrites, aboutit à une arthropathie déformante sévère des grosses articulations (72). L'atteinte cutanée, présente chez plus de 90% des cryopyrinopathies, se manifeste essentiellement sous la forme d'une urticaire, non prurigineuse à recrudescence vespérale (57,58). L'inflammation oculaire peut conduire à une conjonctivite, une uvéite, un œdème papillaire et une cécité. La surdité résulte de l'inflammation cochléaire chronique (72). Le tableau est complété par un retard de croissance, une stérilité et une dysmorphie faciale (bosses frontales proéminentes, une ensellure nasale marquée, une macrocéphalie et une protrusion des globes oculaires) (58). Jain et al. n'ont recensé que quelques cas de vascularites, ne concernant que la rétine (60). Les seuls traitements de fond ayant démontrés leur efficacité sont les inhibiteurs de l'interleukine 1 (58).

- **L'otulipénia**, décrite pour la première fois en 2016 par Zhou et *al.* L'otulipénia est en lien avec une mutation autosomique récessive du gène *FAM105B* codant pour l'otulin, enzyme de désubiquitination (73). Dans cette publication, 4 cas étaient décrits : 2 d'origine turque et 2 d'origine pakistanaise issus de la même famille. Ils étaient tous issus de parents consanguins. Cliniquement, on constatait dès la période néonatale une fièvre et une atteinte cutanée associant une éruption maculeuse inflammatoire et des nodules sous cutanés dont l'histologique objectivait une panniculite et une vasculite des vaisseaux de moyen calibre (73). Un des patients souffrait d'arthralgies et d'un retard staturo-pondéral. L'affection évoluait par poussées. Des traitements par infliximab, anakinra, et étanercept avaient été instaurés.

Ainsi l'enquête génétique, posant le diagnostic, doit être orientée en fonction de l'origine ethnique, de la présentation clinique et du mode de transmission. Cette recherche a un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique (59). En effet, la découverte de la mutation permet de poser le diagnostic dans des cas où il existe souvent un retard diagnostique (11). De plus, ce sont des maladies potentiellement sévères, ainsi la confirmation diagnostique permet d'être attentif aux complications possibles. Une telle découverte a un impact sur le plan thérapeutique : les MAI requièrent généralement des traitements spécifiques rarement utilisés en première intention comme les inhibiteurs des interleukines ou les anti TNF alpha (60). Dans notre cas, la découverte du DADA2 a permis d'une part d'être vigilant quant aux complications neurologiques, surtout devant la présentation clinique sévère chez son frère et d'autre part, de proposer un traitement par anti TNF alpha.

Pour conclure, l'enquête génétique doit être proposée afin de dépister une vascularite auto-inflammatoire monogénique devant : des manifestations inflammatoires cliniques et biologiques précoces et/ou l'existence d'antécédents familiaux et/ou la résistance aux traitements usuels. Les diagnostics à évoquer sont le DADA2, la FMF et dans une moindre mesure : le SAVI. Les autres MAI sont très rarement à l'origine de vascularites.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Laloum EG, Senet P. Ulcères de jambe. *EMC - AKOS (Traité de médecine)*. 2015; **10**:1-10.
2. Lazareth I. Ulcères de jambe. *EMC- AKOS( Traité de Médecine)*. 2016; **11**:11-9.
3. Mekkes JR, Loots MAM, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol*. 2003; **148**:388-401.
4. Senet P. Ulcères de jambe. *EMC- AKOS (Traité de Médecine)*. 2002:1-6.
5. Lipsker D. Sémiologie cutanée. *EMC- AKOS ( Traité de Médecine)*. 2010:1-8.
6. D'après l'intervention du Pr Bégau B. Épidémiologie des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venerol*. 2002; **129**:1225-6.
7. Kirsner RS, Vivas AC. Lower-extremity ulcers: diagnosis and management. *Br J Dermatol*. 2015; **173**:379-90.
8. Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *N Engl J Med*. 2017; **377**:1559-67.
9. Bensaleh H, Benzekri L, Afifi Y, Berbiche L, Senouci K, Hassam B. Ulcère de jambe chez l'enfant et l'adolescent : 31 cas. *Ann Dermatol Venerol*. 2005; **132**:702-3.
10. Hoffman MD. Atypical ulcers. *Dermatol Ther*. 2013; **26**:222-35.
11. Choucair MM, Fivenson DP. Leg ulcer diagnosis and management. *Dermatol Clin*. 2001; **19**:659-78.
12. Cacoub P, Francès C, Tazi Z, Delacroix I, Godeau P. Les ulcères de jambe au cours des maladies systémiques. *Rev Med Interne*. 1995; **16**:201-8.
13. Dereure O. Livedo. *EMC- Angéiologie*. 2010:1-11.
14. Gibbs MB, Joseph C, Zirwas MJ. Livedo reticularis: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2005; **52**:1009-19.
15. Kluger N, Molinari E, Francès C. Orientations diagnostiques devant un livedo de l'adulte. *Ann Dermatol Venerol*. 2005; **132**:710-7.
16. Francès C, Kluger N, Doutre M-S. Vasculites cutanées et cutanéosystémiques. *EMC-Dermatologie*. 2011;1-19.
17. Dallot A, Carlotti A, Lipsker D. Vascularites. *Ann Dermatol Venerol*. 2009; **136**:168-74.
18. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; **65**:1-11.
19. Groh M, Le Pendu C, Mahr A. Classification des vascularites. *Rev Rhum*. 2017; **84**:207-14.

20. Ingen-Housz-Oro S, Hùe S. Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA): ce que le dermatologue doit savoir. *Ann Dermatol Venereol.* 2012; **139**:594-8.
21. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venereol.* 2009; **136**:S247-51.
22. Homas PB, David-Bajar KM, Fitzpatrick JE, West SG, Tribelhorn DR. Microscopic polyarteritis. Report of a case with cutaneous involvement and antimyelo-peroxidase antibodies. *Arch Dermatol.* 1992; **128**:1223-8.
23. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010; **62**:616-26
24. Guillevin L. Périartérite noueuse. *EMC- AKOS (Traité de Médecine).* 2016; **11**:1-4.
25. Chasset F, Francès C. Cutaneous Manifestations of Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; **53**:452-68.
26. Harou O, Depaepe L, Balme B. Périartérite noueuse. *Ann Dermatol Venereol.* 2014; **141**:153-5.
27. Maillard H, Szczesniak S, Martin L, Garot D, Mchet MC, Mchet L, et al. Périartérite noueuse cutanée Particularité diagnostiques et thérapeutiques de 9 cas. *Ann Dermatol Venereol.* 1999; **126**:125-9.
28. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol.* 1997; **136**:706-13.
29. Diaz-Perez JL, Winkelmann RK. Cutaneous periarteritis nodosa. *Arch Dermatol.* 1974; **110**:407-14.
30. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; **48**:311-40.
31. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, Mcshane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990; **33**:1088-93.
32. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res.* 2009; **301**:117-21.
33. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014; **370**:911-20.
34. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014; **370**:921-31.

35. Fayand A, Sarrabay G, Belot A, Hentgen V, Kone-Paut I, Grateau G, et al. Les multiples facettes du déficit en ADA 2, vascularite, maladie auto-inflammatoire et immunodéficit : mise au point à partir des 135 cas de la littérature. *Rev Med Interne*. 2017; doi: **10.1016/j.revmed.2017.11.006**.
36. Gonzales Santiago TM, Zavialov A, Saarela J, Seppanen M, Reed AM, Abraham RS, et al. Dermatologic Features of ADA2 Deficiency in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *JAMA dermatol*. 2015; **151**:1230-4.
37. Zavialov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, Franco R, Zavialov AV, Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J Leukoc Biol*. 2010; **88**:279-90.
38. Caorsi R, Penco F, Schena F, Gattorno M. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; **14**:51.
39. Belot A, Wassmer E, Twilt M, Lega J-C, Zeef LA, Oojageer A, et al. Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; **12**:44.
40. Schepp J, Proietti M, Frede N, Buchta M, Hübscher K, Rojas Restrepo J, et al. Screening of 181 Patients With Antibody Deficiency for Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Sheds New Light on the Disease in Adulthood. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017; **69**:1689-700.
41. Sahin S, Adrovic A, Barut K, Ugurlu S, Turanli ET, Ozdogan H, et al. Clinical, imaging and genotypical features of three deceased and five surviving cases with ADA2 deficiency. *Rheumatol Int*. 2018; **38**:129-36.
42. Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis*. 2017; **76**:1648-56.
43. Nanthapaisal S, Murphy C, Omoyinmi E, Hong Y, Standing A, Berg S, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase Type 2: A Description of Phenotype and Genotype in Fifteen Cases. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016; **68**:2314-22.
44. Charles P, Guillevin L, Terrier B. Vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles. *EMC- AKOS ( Traité de Médecine)*. 2017; **12**:1-9.
45. Daoud MS, Gibson LE, Deremee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994; **31**:605-12.
46. De Cambourg G, Mahé A, Banea S, Moulinas C, Blaison G. Granulomatose avec polyangéite révélée par une ulcération cutanée mimant un pyoderma gangrenosum: à propos de 2 cas. *Rev Med Interne*. 2016; **37**:632-5.
47. Carlson JA, Chen K-R. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2006; **28**:486-506.

48. Guillevin L, Durand-Gasselien B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999; **42**:421-30.
49. Niiyama S, Amoh Y, Tomita M, Katsuoka K. Dermatological manifestations associated with microscopic polyangiitis. *Rheumatol Int*. 2008; **28**:593-5.
50. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990; **33**:1094-100.
51. Vautier M, Saadoun D, Cacoub P. Cryoglobulinémies - *EMC- Hématologie*. 2017:1-9.
52. Lacoste C, Duong TA, Dupuis J, Haioun C, Plonquet A, Copie-Bergman C, et al. Ulcère de jambe lié à une cryoglobulinémie de type 1 révélant un lymphome B " incipiens ". *Ann Dermatol Venereol*. 2013; **140**:367-72.
53. Cohen SJ, Pittelkow MR, Daniel Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: Clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol*. 1991; **25**:21-7.
54. Selye H. CALCIPHYLAXIS. *Marquette Med Rev*. 1964; **30**:2-9.
55. Khellaf M, Wechsler J, Roucayrol A-M, Roujeau J-C, Godeau B. La calciphylaxie : un diagnostic différentiel rare de vascularite systémique à ne pas méconnaître. *Rev Med Interne*. 2005; **27**:240-3.
56. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery*. 1997; **122**:1083-90.
57. Stankovic Stojanovic K, Georgin-Lavialle S, Grateau G. Fièvres récurrentes héréditaires. *Ann Dermatol Venereol*. 2014; **141**:538-545.
58. Escudier A, Mauvais FX, Bastard P, Boussard C, Jaoui A, Koskas V, et al. Peau et fièvres récurrentes auto-inflammatoires. *Archives de pédiatrie*. 2018; Doi : 10.1016/j.arcped.2017.12.001.
59. Hentgen V, Grateau G. Fièvres récurrentes héréditaires. *EMC- AKOS ( Traité de médecine)*. 2007:1-9.
60. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018; **38**:13-24.
61. Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, Kalyoncu U, Aksentijevich I, Alikasifoglu M, et al. A Case Series of Adenosine Deaminase 2-deficient Patients Emphasizing Treatment and Genotype-phenotype Correlations. *J Rheumatol*. 2015; **42**:1532-4.
62. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med*. 1992; **326**:1509-13.

63. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009; **61**:1447-53.
64. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; **371**:507-18.
65. Munoz J, Marque M, Dandurand M, Meunier L, Crow YJ, Bessis D. Interféronopathies de type 1. *Ann Dermatol Venerol.* 2015; **142**:653-63.
66. Crow YJ, Casanova J-L. STING-associated vasculopathy with onset in infancy--a new interferonopathy. *N Engl J Med.* 2014; **371**:568-71.
67. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest.* 2014; **124**:5516-20.
68. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999; **97**:133-44.
69. Hentgen V, Reinert P. [TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): clinical aspects and physiopathology of a rare familial disease]. *Arch Pediatr.* 2003; **10**:45-53.
70. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh H-H, et al. The Tumor-Necrosis-Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: New Mutations in TNFRSF1A, Ancestral Origins, Genotype-Phenotype Studies, and Evidence for Further Genetic Heterogeneity of Periodic Fevers. *Am J Hum Genet.* 2001; **69**:301-14.
71. Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol.* 2000; **136**:1487-94.
72. Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; **11**:167.
73. Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, Deutch N, Stone D, Tsai WL, et al. Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;11310127-32.

## ANNEXES



Figure 1 fibrinous and necrotic ulcer over the right ankle, surrounded by inflammatory



Figure 2 Livedo reticularis of the trunk

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction** : Le déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2), associé à la mutation du gène *adénosine déaminase 2* (nommé anciennement CECR1), est un syndrome autoinflammatoire rare à l'origine de vascularite d'apparition précoce. Il se manifeste essentiellement par un livedo et des manifestations neurologiques variable. Nous en rapportons un cas atypique à type d'ulcère de jambe.

**Observation** : Un homme de 39 ans était suivi pour des ulcères des jambes évoluant depuis l'âge de 33 ans, un livedo et des épisodes fébriles. Son frère avait une suspicion de périartérite noueuse avec un épisode d'accident vasculaire cérébral précoce. Les bilans itératifs ne permettaient pas de poser de diagnostic. Il recevait divers traitements qui s'avéraient inefficaces. Lors d'une nouvelle hospitalisation, on notait : une fièvre à 40°, un ulcère fibrino-nécrotique hyperalgique et un livedo pathologique. Devant les antécédents familiaux et la précocité de l'atteinte, une recherche de la mutation du gène *ADA2* était effectuée et positive.

**Discussion** : Nous rapportons un cas de DADA2 atypique, sous forme d'un ulcère chronique de jambes. La principale manifestation dermatologique est le livedo. Les ulcères liés au DADA2 sont généralement des ulcérations nécrotiques des extrémités. Le DADA2 serait à l'origine de réactions inflammatoires incontrôlées et perturberait l'homéostasie vasculaire ce qui pourrait expliquer une telle présentation clinique.

**CONCLUSION** : Le DADA2 peut se présenter sous la forme d'ulcère chronique de jambe. La recherche génétique est indiquée devant des antécédents familiaux, la précocité de l'atteinte et des manifestations inflammatoires clinico-biologiques. Elle a un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Adenosine deaminase 2 deficiency, a rare cause of leg ulcer and livedo in the young adult : diagnostic difficulties

---

**THÈSE** : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

---

**MOTS CLEFS** : adenosine déaminase 2, CECR1, ulcère, vascularite, livedo

---

## INTITULE ET ADRESSE

### UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---