

Un faux lupus anticoagulant révélant une thromboangéite oblitérante liée au tabagisme passif

A false lupus anticoagulant revealing passive smoking-related thromboangiitis obliterans

N. Elayadi¹, A. Chaouch¹, R. Lebzouzi¹, M. Mokhtar¹, M. Elayadi², A. Bachir Cherif¹

1 : Service de médecine interne, CHU Frantz Fanon, Blida, Algérie.

2 : Cabinet médical spécialisé en médecine interne et cardiovasculaire, Blida, Algérie

RÉSUMÉ

Une jeune femme de 24 ans présentant une douleur et un engourdissement de la jambe droite associée à des lésions purpuriques punctiformes au niveau des orteils du pied droit a été admise dans notre hôpital. Elle n'avait jamais fumé mais avait été exposée au tabagisme passif. Initialement, une vascularite ou un syndrome des anticorps anti-phospholipides ont été évoqués. Cependant, une thérapie combinée comprenant une anticoagulation efficace et une anti-aggrégation plaquettaire a été instaurée. La vasculopathie a été progressive, la patiente a développé une froideur et une pâleur cyanogène des orteils. L'examen anatomopathologique du fragment biopsique a révélé une thromboangéite oblitérante (TAO). La TAO doit être envisagée même chez les femmes non fumeuses, d'autant plus si elles le sont passivement. L'absence d'arguments clinico-biologiques d'une autre vasculopathie, peut constituer un indice en faveur du diagnostic de TAO.

Mots-clés : thromboangéite oblitérante, maladie de Buerger, tabagisme passif, vascularite des moyens et petits vaisseaux, syndrome des antiphospholipides,

ABSTRACT

A 24-year-old woman presented with right leg pain and numbness associated with punctate purpuric lesions on the toes of the right foot and was admitted to our hospital. She had never smoked but had been exposed to secondhand tobacco smoke. Initially, vasculitis or antiphospholipid antibody syndrome was suspected. However, combined therapy including full anticoagulation and antiplatelet therapy was started. The vasculopathy progressed and the patient developed coldness and cyanotic pallor of the toes. Histopathological examination of the biopsy specimen revealed thromboangiitis obliterans (TAO). TAO should be considered even in nonsmoking women, particularly when they are exposed to passive smoking. The absence of clinico-biological evidence of another vasculopathy may support the diagnosis of TAO.

Keywords : thromboangiitis obliterans; Buerger disease; passive smoking; medium- and small-vessel vasculitis.

INTRODUCTION

La thromboangéite oblitérante (TAO), également appelée maladie de Buerger, est une maladie inflammatoire segmentaire non athéroscléreuse touchant les artères et veines de petit et moyen calibre des membres supérieurs et inférieurs de topographie plutôt distale. Cette entité serait plutôt l'apanage du sujet jeune (âge au diagnostic inférieur à 50 ans), de sexe masculin et fumeur chronique. Se présentant souvent avec une ischémie distale des extrémités, des ulcères ischémiques ou une gangrène franche des orteils ou des doigts, elle demeure un diagnostic d'exclusion d'autres pathologies vasculopathiques, qu'elles soient auto-immunes, des états d'hypercoagulabilité ou un diabète. Le syndrome des antiphospholipides partage avec la TAO de multiples caractéristiques cliniques, principalement les thromboses artérielles récurrentes. Sur le plan anatomopathologique, la TAO, quel que soit son stade, se distingue de l'athérosclérose et des autres vascularites par la présence d'une lame élastique interne indemne.

Chez les femmes d'âge jeune non ou passivement fumeuses, présentant une artérite de petit et moyen calibre diagnostiquée cliniquement et radiologiquement, la TAO peut être confondue avec une vascularite ou un syndrome d'antiphospholipides si l'on ne dispose pas d'informations complémentaires

et d'histopathologie sur ces artères. Cette présentation clinique reste tout de même rare, avec seulement quelques cas rapportés dans le monde durant les dernières décennies. En outre, les cas de femmes non fumeuses atteintes de TAO avec présence d'anticorps antiphospholipides ont été rarement rapportés. Nous rapportons ici le cas d'une jeune femme passivement fumeuse présentant une TAO mimant une vascularite. La TAO peut survenir chez des femmes non fumeuses ou chez des fumeuses passives. La présence d'anticoagulant circulant de type lupique pourrait avoir été impliquée dans les manifestations thrombotiques. L'examen anatomopathologique d'un fragment artériel biopsique a permis d'établir le diagnostic dans ce cas.

OBSERVATION CLINIQUE

Une jeune femme de 24 ans a été admise dans notre hôpital pour une douleur avec un engourdissement de la jambe droite et du pied droit. Elle n'avait aucun historique médical particulier. N'ayant jamais fumé mais exposée au tabagisme passif. Un mois avant l'admission, elle a développé un engourdissement de la jambe droite et du pied. Quelques jours avant l'admission, un purpura non palpable est apparu à la face dorsale des orteils du pied droit et a progressé tout autour, accompagné de douleurs du membre. Avant l'admission aucun traitement n'a été instauré.

L'examen clinique retrouvait un poulx poplité droit présent, mais un poulx pédiéux du même côté absent. Les poulx poplité gauche, pédiéux gauche, étaient légèrement diminués, les poulx brachiaux bilatéraux et radiaux étaient normaux. L'examen dermatologique montrait des taches érythémateuses d'allure purpurique sur les orteils du pied droit, ne s'effaçant pas à la vitropression, une froideur avec cyanose de l'extrémité des deux moyens orteils était notable (Figure 1). La pression artérielle était dans les normes et l'IPS à 0.9 sur la jambe controlatérale. Par ailleurs il n'y avait aucun signe d'ischémie critique d'ulcère ou de gangrène.

Dans ses résultats d'analyses biologiques l'hémogramme était sans anomalie, une fonction rénale et hépatique normales, un bilan métabolique normal, avec un bilan inflammatoire négatif : une VS à 10mm la première heure, une CRP à 0.6mg/l et une électrophorèse des protéines sans anomalies.

Le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires étaient négatifs et un titre de 1/80 avec des aspects nucléolaire et homogène. Les ANCA MPO et PR3 étaient négatifs. Les anticorps anticardiolipine IgM et IgG et anti-B2 glycoprotéine I étaient également négatifs. L'anticoagulant circulant de type lupique était positif au premier dosage. Il n'y avait pas d'argument pour une cryoglobulinémie. L'analyse d'urines était normale.

L'écho doppler artériel des deux membres inférieurs a objectivé une occlusion distale des artères tibiales droites. L'Angio-TDM montrait un aspect grêle de l'artère tibia antérieure dans ses segments proximal et moyen, avec une occlusion à son tiers moyen. L'artère fibulaire était perméable. L'artère tibia postérieure présente, avec une occlusion longue totale et proximale. À gauche on note un rétrécissement long de l'artère tibia antérieure occluse en distalité. L'artère fibulaire gauche est extrêmement grêle avec une thrombose de son segment moyen associée à un rétrécissement modéré de l'artère tibia postérieure (Figures 2 et 3).

La patiente par ailleurs nie tout tabagisme actif (Cigarettes, Chicha, tabac à chiquer ou vapotage) ou de consommation de cannabis ou toute autre substance nicotinique. Elle rapporte une exposition environnementale chronique importante au tabagisme passif depuis son plus jeune âge estimée cliniquement par quantification du tabagisme actif à environ 10 paquets/années passifs (Ciga-

rette équivalent). Aucun dosage biologique notamment de Cotinine n'a été réalisé. La patiente a d'abord été considérée comme atteinte d'un syndrome d'anticorps antiphospholipides et traité par anticoagulation efficace à base d'acénocoumarol avec INR cible [2-3] associé à une anti-aggrégation plaquettaire à base de clopidogrel à une dose de 75mg par jour. Par ailleurs le dosage de l'anticoagulant circulant lupique à 12 semaines est revenu négatif, l'anticoagulation a été interrompue tout en maintenant l'anti-aggrégation tout de même maintenue avec des contrôles réguliers. La patiente a bien évolué dès le mois suivant sa consultation sur le plan clinique avec une disparition des symptômes et des lésions dermatologiques.

RÉSULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES DU FRAGMENT BIOPSIQUE PURPURIQUE :

La biopsie cutanée profonde sur une zone purpurique active met en évidence une vasculite leucocytoclasique intéressant les petits vaisseaux dermiques et hypodermiques, associée à une thrombose inflammatoire intraluminaire riche en PNN avec présence de microabcès intrathrombotiques. On note une extravasation d'hématies et de dépôts fibrinoides pariétaux. La média et la limitante élastique interne sont respectées. L'étude en Immunofluorescence directe (IFD) ne montre pas de dépôts significatifs d'immunoglobulines ni de complément au niveau des parois vasculaires. L'ensemble de ces éléments histologiques et immunopathologiques étant compatible avec une TAO (Figure 4).



Figure 1 : Photographies cliniques : lésions purpuriques punctiformes et cyanose des orteils du pied droit.

DISCUSSION

Chez notre patiente, le diagnostic de thromboangéite oblitérante (TAO, maladie de Buerger) est particulièrement notable car il s'agit d'une femme jeune et ne rapportant pas de tabagisme actif. La TAO survient classiquement chez l'homme jeune fumeur, sous la forme d'une atteinte distale segmentaire des artères et



Figure 2 : Angio-TDM : atteinte distale des axes tibiaux, avec occlusion de l'artère tibiale antérieure droite au tiers moyen et occlusion longue proximale de l'artère tibiale postérieure.



Figure 3 : Angio-TDM (reconstruction) : atteinte bilatérale des artères tibiales/fibulaires avec collatéralisation distale

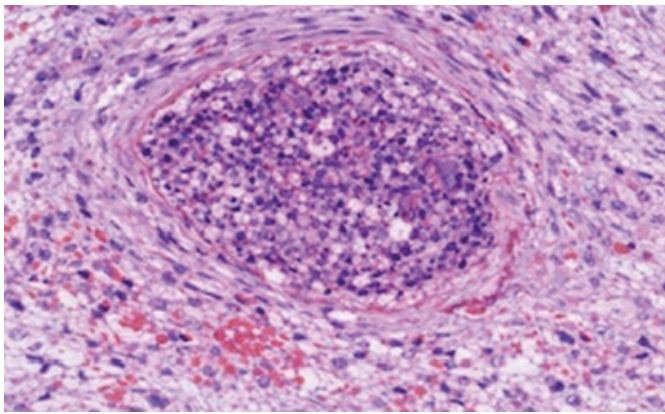


Figure 4 : Histologie : thrombose inflammatoire intraluminaire riche en polynucléaires neutrophiles avec microabcès intrathrombotiques, respect de la média et de la limitante élastique interne (compatible avec une TAO).

veines des membres, responsable de claudication, douleurs de repos, troubles trophiques et/ou thrombophlébites superficielles [4]. Les observations rapportées chez les femmes restent rares, mais suggèrent que la présentation clinique et les lésions histologiques ne diffèrent pas fondamentalement de celles observées chez l'homme [2,3]. Chez la femme (et, plus largement, en l'absence d'intoxication tabagique active), l'enjeu est avant tout diagnostique. De nombreuses affections peuvent mimer une TAO : athérosclérose précoce, embolies d'origine cardiaque ou proximale, artériopathies inflammatoires systémiques (notamment périartérite noueuse), connectivites, diabète et états d'hypercoagulabilité. L'approche recommandée repose sur des critères cliniques et angiographiques, associés à une démarche d'exclusion. Les critères de Shionoya (début <50 ans, atteinte infrapoplitée, atteinte des membres supérieurs et/ou phlébite migratrice, absence de facteurs de risque athéromateux en dehors du tabac) et ceux proposés par Olin insistent sur cette exclusion systématique [1,4]. Dans notre cas, la biopsie cutanée profonde réalisée sur une lésion purpurique active a été déterminante, en montrant une thrombose inflammatoire compatible avec une TAO, ce qui a permis d'écarter les diagnostics différentiels de vascularite systémique et de thrombose « pure ». Le rôle du tabac demeure central dans l'initiation et surtout dans l'activité évolutive de la maladie ; l'arrêt complet de toute exposition à la nicotine reste la mesure la mieux établie pour limiter l'aggravation [1]. Notre patiente n'a rapporté qu'un tabagisme passif, sans consommation active. La littérature dédiée au tabagisme passif dans la TAO est limitée et les données sont contradictoires. Une étude utilisant la cotinine urinaire (marqueur objectif d'exposition nicotinique) a confirmé la relation étroite entre tabagisme actif et aggravation, mais concluait que l'effet du tabagisme passif sur l'évolution restait « inconclusif » [5]. Dans les formes atypiques, la mesure de la cotinine pourrait ainsi aider à documenter l'exposition réelle (active ou passive) et à renforcer l'adhésion à une éviction stricte de la fumée environnementale [5]. Les cas de TAO chez des femmes non fumeuses sont exceptionnels dans la littérature mondiale. Heper et al. ont rapporté deux femmes non fumeuses présentant une TAO associée à des anticorps anticardiolipine, avec un pronostic défavorable (amputations multiples et/ou atteinte viscérale) [6]. Plus récemment, Shima et al. ont décrit une femme non fumeuse, peu exposée au tabagisme passif, initialement prise à tort pour une vascularite de type périartérite noueuse, chez qui l'examen anatomopathologique d'un membre amputé a finalement confirmé la TAO [7]. Notre observation se rapproche de ces cas par le sexe féminin et le contexte de non-tabagisme actif, mais s'en distingue par l'âge plus jeune et par l'exposition passive rapportée, avec une évolution clinique favorable sous traitement anti-agrégant et surtout après éviction de la fumée. Un autre cas rapporté chez une femme de 19 ans souligne également que la TAO peut survenir chez la femme, même si l'exposition tabagique active y était présente [12]. Par ailleurs, la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) a été décrite chez certains patients atteints de TAO, soulevant l'hypothèse d'un terrain immuno-thrombotique associé et d'un impact pronostique potentiel. Dans une série de patients répondant aux critères de TAO, Maslowski et al. ont montré une prévalence élevée d'anticorps anticardiolipine, et une morbidité plus importante chez les patients ayant des titres élevés (amputations majeures plus fréquentes) [8]. Ces éléments peuvent expliquer, au moins en partie, la sévérité observée dans certaines formes féminines rapportées, notamment lorsqu'elles s'accompagnent d'aPL [6-8]. Dans notre observation, l'anticoagulant circulant lupique (LAC) était initialement positif mais n'a pas été confirmé à 12 semaines. Cette donnée est essentielle : selon les critères de classification révisés de Sydney, la persistance d'un LAC (ou d'autres aPL : anticardiolipine et/ou anti-B2GPI) sur au moins deux prélèvements espacés d'au moins 12 semaines est requise pour satisfaire le critère biologique d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) [9]. Les recommandations de l'ISTH précisent en outre

les conditions pré-analytiques, analytiques et d'interprétation pour la recherche du LAC, et soulignent l'intérêt de re-tester à distance afin d'éviter les positivités transitoires ou liées à des interférences (phase aiguë, inflammation, traitements anticoagulants) [10,11]. Ainsi, en l'absence de persistance du LAC, il est prudent de ne pas conclure à un SAPL « défini » et de réserver l'anticoagulation prolongée aux situations où les critères sont remplis et/ou où le rapport bénéfice-risque est clairement en faveur [9,11]. Sur le plan thérapeutique, l'éviction stricte du tabac (y compris passif) doit être considérée comme une composante majeure de la prise en charge. Les traitements médicaux (anti-agrégants, vasodilatateurs, prostacyclines) visent surtout à contrôler les symptômes, à améliorer la microcirculation et à limiter les complications, avec une efficacité variable selon les séries [1]. La revascularisation est souvent limitée par le caractère distal et segmentaire des lésions, et le risque d'amputation persiste en cas de poursuite de l'exposition nicotinique ou de retard diagnostique [1]. Notre cas illustre au contraire qu'une prise en charge précoce, associant traitement anti-agrégant et éviction rigoureuse de la fumée, peut s'accompagner d'une amélioration clinique et cutanée rapide. En somme, cette observation illustre une présentation rare de TAO : femme jeune, tabagisme uniquement passif rapporté, et LAC initialement positif mais non persistant à 12 semaines. Elle renforce l'intérêt (i) d'évoquer une TAO même en l'absence de tabagisme actif, (ii) d'objectiver si possible l'exposition nicotinique (cotinine) dans les formes atypiques, et (iii) de distinguer soigneusement TAO et SAPL, la persistance des aPL conditionnant le diagnostic et la stratégie antithrombotique [1,5,9-11].

CONCLUSION

Ce cas illustre une présentation inhabituelle de thromboangéite oblitérante chez une femme très jeune, sans tabagisme actif mais avec une exposition chronique significative au tabagisme passif, initialement confondue avec une vascularite ou un syndrome des antiphospholipides. La positivité isolée d'un anticoagulant circulant lupique, non confirmée à 12 semaines, rappelle l'importance de répéter les aPL avant de retenir un SAPL et d'indiquer une anticoagulation prolongée. Dans les formes atypiques, la confrontation clinico-radiologique doit rester ouverte et la biopsie, lorsqu'elle est réalisable, peut être déterminante pour confirmer la TAO. Enfin, l'éviction stricte de toute exposition nicotinique - y compris passive - doit être considérée comme un objectif thérapeutique majeur, au même titre que l'anti-agrégation et la surveillance clinique, afin de prévenir l'aggravation et le risque d'amputation.

DÉCLARATIONS

Consentement éclairé : Un consentement éclairé écrit a été obtenu auprès de la patiente pour la publication de ce cas clinique et des images associées. Les données ont été anonymisées afin de préserver la confidentialité.

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Financement : Aucun financement n'a été reçu pour ce travail.

Disponibilité des données : Les données utilisées et/ou analysées au cours de ce cas clinique sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable

RÉFÉRENCES

- Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*. 2000;343(12):864-869. 1. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*. 2000;343(12):864-869. doi:10.1056/NEJM200009213431207.
- Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65:65-72.
- Keczkes K. Thromboangiitis obliterans (Bürger's disease) in a woman—a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15(1):46-49. doi:10.1111/j.1365-2230.1990.tb02019.x.
- Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol*. 1998;66(Suppl 1):S243-S245; discussion S247. doi:10.1016/S0167-5273(98)00175-2.
- Matsushita M, Shionoya S, Matsumoto T. Urinary cotinine measurement in patients with Buerger's disease—Effects of active and passive smoking on the disease process. *J Vasc Surg*. 1991;14:53-58.
- Heper G, Kose S, Akkoc O, Amasyali B, Kilic A. Two female nonsmoker Buerger's disease cases with anti-cardiolipin autoantibodies and a poor prognosis. *Int Heart J*. 2005;46:563-569.
- Shima N, Akiyama Y, Yamamoto S, et al. A non-smoking woman with anti-phospholipid antibodies proved to have thromboangiitis obliterans. *Intern Med*. 2020;59:439-443. doi:10.2169/internalmedicine.3372-19.
- Maslowski L, McBane R, Alexewicz P, Wysokinski WE. Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans. *Vasc Med*. 2002;7(4):259-264. doi:10.1191/1358863x02vm4520a.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-1740.
- Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:809-813. doi:10.1111/jth.13976.
- Matsushita M, Kuzuya A, Kobayashi M, et al. Buerger's disease in a 19-year-old woman. *J Vasc Surg*. 2003;38(1):175-179. doi:10.1016/S0741-5214(03)00128-9.