

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1994



THESE N° 182

**VASCULARITES SATELLITES  
DE NEOPLASIES  
A Propos de 13 observations**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1994*

par

**Marie - Claudine VIGNERON**

Née le 20 Février 1961 à Barbezieux (Charente)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur LIOZON.....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BERNARD.....	JUGE
Madame le Professeur BORDESSOULE.....	JUGE
Monsieur le Docteur MOULIN.....	JUGE
Madame le Professeur VIDAL.....	JUGE
Monsieur le Docteur BERDAH.....	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur BUISSON.....	MEMBRE INVITE

ex: 3

subit.

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1994

THESE N° 182

**VASCULARITES SATELLITES  
DE NEOPLASIES  
A Propos de 13 observations**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1994*

par

**Marie - Claudine VIGNERON**

Née le 20 Février 1961 à Barbezieux (Charente)



**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur LIOZON.....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BERNARD.....	JUGE
Madame le Professeur BORDESSOULE.....	JUGE
Monsieur le Docteur MOULIN.....	JUGE
Madame le Professeur VIDAL.....	JUGE
Monsieur le Docteur BERDAH.....	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur BUISSON.....	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

---

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

### PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

\* C.S = Chef de Service

A notre Maître et Président de Jury,  
**Monsieur le Professeur Frédéric LIOZON,**  
Professeur des Universités de Médecine Interne  
Praticien hospitalier

Vous nous avez fait le grand honneur  
de présider notre thèse.

Nous avons été marqué par votre  
enseignement de grande qualité et par  
votre connaissance médicale.

Veillez trouver ici le témoignage de  
notre respectueuse admiration.

A notre Directeur de thèse,  
**Madame le Professeur Elisabeth VIDAL,**  
Professeur des Universités de Médecine Interne  
Chef de service

Vous nous avez fait la grande joie de diriger ce travail, soyez remercié de votre précieuse collaboration.

Nous avons été marqué par votre spontanéité et votre simplicité dans vos rapports avec autrui.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde admiration et de notre sincère attachement.

**A Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE,**  
Professeur des Universités d'Hématologie clinique  
Praticien hospitalier

Nous vous sommes très reconnaissants  
d'avoir accepté de juger ce travail.  
Soyez grandement remercié pour votre  
précieuse collaboration.

Que ce travail soit le témoignage de notre  
profond respect.

**A Monsieur le Professeur Philippe BERNARD,**  
Professeur des Universités de Dermatologie  
Praticien hospitalier

Nous sommes heureux de vous compter  
parmi nos juges.

Veillez trouver ici le témoignage de  
notre respectueuse considération.

**A Monsieur le Docteur Jean-Louis MOULIN,**  
Médecin généraliste  
Professeur associé de Médecine Générale

Soyez remercié d'avoir accepté de  
juger ce travail.  
Nous garderons de vous l'image d'un  
médecin soucieux de l'avenir des étudiants.

**A Monsieur le Docteur Jean-Gabriel BUISSON,**  
Médecin généraliste  
Enseignant en Médecine Générale  
Maître de stage

Nous vous remercions d'avoir accepté  
de siéger dans ce jury.  
Nous garderons de vous l'image d'un  
médecin aimant pleinement la médecine  
générale.

**A Monsieur le Docteur Jean-François BERDAH,**  
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très heureux de vous  
compter parmi nos juges.  
Soyez remercié de votre patience et  
de votre gentillesse.

Je dédie ce travail

- A mes parents, pour leurs sacrifices tout au long de mes études, pour leur patience et pour tout l'amour qu'ils ont su me prodiguer, je leur adresse ma plus grande tendresse

- A ma grand-mère maternelle que j'ai tant aimée et qui me manque toujours autant

Je remercie,

- Ma soeur, mes frères, mes belles-soeurs, mon beau-frère et mes nièces qui ont toujours su être présents lors des moments difficiles, avec ma plus grande affection

- Mes amis, ils se reconnaîtront

**PLAN**

## **I - INTRODUCTION**

## **II - RAPPEL SUR LES VASCULARITES**

### *A - LES VASCULARITES :*

#### 1 - Classifications

#### 2 - Histologie

a) Périartérite noueuse

b) Angéite granulomateuse de Churg et Strauss

c) Polyartérite microscopique

d) Overlap Syndrom

e) Vascularite d'hypersensibilité

f) Purpura d'Henoch-Schönlein

g) Artérite à cellules géantes

h) Granulomatose de Wegener

#### 3 - Diagnostic

a) Critères diagnostiques

b) Les ANCA

#### 4 - Traitement

### *B - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES :*

#### 1 - Définition

#### 2 - Physiopathologie des vascularites satellites de néoplasies

a) Théorie des complexes immuns

b) Théorie infectieuse bactérienne ou virale

c) Théorie vasculaire

## **III - 13 OBSERVATIONS ET LEUR SYNTHÈSE**

**IV - COMMENTAIRES ET COMPARAISONS AVEC LA LITTÉRATURE :**

*A - FREQUENCE*

*B - ANALYSE DES DIFFERENTES PATHOLOGIES MALIGNES ASSOCIEES A DES VASCULARITES :*

1 - Hémopathies

- a) Leucémie à tricholeucocytes
- b) Syndrômes myélodysplasiques
- c) Hémopathies lymphoïdes

2 - Tumeurs solides

*C - COMPARAISONS DE NOTRE SERIE PAR RAPPORT A LA LITTÉRATURE*

**V - CONCLUSION**

**I - INTRODUCTION**

Les vascularites sont des désordres pathologiques caractérisés par une inflammation et une nécrose de la paroi des vaisseaux sanguins.

Il existe différentes formes histologiques qui rendent compte de plusieurs syndrômes bien définis.

Les étiologies connues des vascularites sont le plus souvent des processus infectieux, des thérapeutiques. Elles peuvent être par ailleurs associées à des maladies auto-immunes.

La première vascularite, la périartérite noueuse, a été décrite en 1866 par Kussmaul et Maier.

Depuis, de nombreux progrès ont été effectués tant sur le plan de la compréhension physiopathologique que sur la thérapeutique.

Les vascularites satellites de cancer sont plus rarement rapportées dans la littérature bien que les observations isolées se multiplient ces dernières années.

Ce travail rapporte treize nouvelles observations à propos de vascularites concomitantes de néoplasies recensées dans le service de Médecine Interne A du CHU de Limoges entre 1981 et 1993

Au travers de cette étude et de celle de la littérature, nous essayons de mieux approcher ces vascularites, et de savoir si elles présentent des caractères cliniques ou biologiques particuliers qui permettraient de les individualiser.

**II - RAPPELS SUR LES**  
**VASCULARITES**

## **A - LES VASCULARITES :**

### *1) Classifications des vascularites :*

Les vascularites se définissent par des désordres cliniques et pathologiques caractérisés par une inflammation et une nécrose de la paroi des vaisseaux sanguins.

Depuis la description initiale de Kussmaul et Maier en 1866, des lésions cliniques et anatomiques de la PAN, le spectre des vascularites s'est largement étendu.

En effet, à côté de la PAN classique sont apparus un certain nombre d'autres syndrômes.

Des essais de classification ont été effectués tenant compte de certains critères tels que la taille des vaisseaux sanguins atteints, leur type, leur localisation, la participation ou non de la vascularisation pulmonaire, la présence ou non d'une atteinte cutanée ou encore l'existence de réactions granulomateuses, parenchymateuses associées.

Au début des années 1950, les travaux descriptifs minutieux de Zeek ont permis de classer les vascularites. D'après l'examen microscopique des lésions : il a été établi une première classification en cinq catégories. Tableau 1.

Cela ne tenait pas compte de la clinique et du grand chevauchement qui existe entre ces syndrômes.

	TAILLES DES VAISSEAUX SANGUINS ATTEINTS	HISTOLOGIE ET ETATS DES LESIONS	SITE ANATOMIQUE PREFERENTIEL
PERIARTERITE NOUEUSE	Artères de taille moyenne et petite, veinules adjacentes	Inflammation nécrosante coexistence de lésions aiguës et en voie de guérison, pas de cellule géante	Largement répandu, fréquent dans les ramifications artérielles ; poumons rarement atteints
GRANULOMATOSE ALLERGIQUE	Petites artères, veines adjacentes, parfois les artérioles	Inflammation nécrosante avec granulome extra-vasculaire, coexistence de lésions aiguës et en voie de guérison, cellules géantes dans les granulomes	Largement répandu, mais les poumons sont souvent atteints
GRANULOMATOSE DE WEGENER	Artères, artérioles, veinules quelques capillaires	Inflammation nécrosante avec granulome, coexistence de lésions aiguës et en voie de guérison, cellules géantes dans les granulomes	Atteinte de l'appareil respiratoire haut et bas
VASCULARITE D'HYPERSENSIBILITE	Artérioles, veinules, capillaires	Inflammation nécrosante, toutes les lésions sont au même stade, absence de cellules géantes	Largement répandu, mais fréquent dans la peau, les séreuses et les glomérules
ARTERITE GIGANTOCELLULAIRE	Artères moyennes et grosses	Inflammation sans nécrose, pas de neutrophile, présence de cellules géantes	Toutes les grosses artères y compris l'aorte, la coronaire, la vertébrale, la carotide, la temporale, la mésentérique

Classification selon ZEEK Tableau 1

De ce fait, il fallait une classification tenant compte de tous les facteurs, mais également des progrès dans la compréhension de l'immunopathogénèse des vascularites et des réponses aux différentes thérapeutiques.

Une nouvelle classification a été proposée par Fauci en 1978 [ 33 ] , qui reste encore d'actualité en raison de l'impossibilité d'établir une classification physiopathologique . Tableau 2.

Certains points doivent être soulignés :

1 - La plupart des vascularites sont des vascularites systémiques.

2 - A l'intérieur de cette large catégorie des vascularites systémiques, certains syndrômes tels que la granulomatose de Wegener ou l'artérite temporale émergent comme des entités bien réelles du fait de la présence de caractéristiques cliniques, anatomiques et anatomopathologiques plutôt bien définies.

Ces désordres, bien que vascularites systémiques nécrosantes dans un sens large, sont classifiées séparément du fait de leurs caractéristiques distinctes.

3 - Il existe d'autres syndrômes n'ayant pas de caractéristiques cliniques pathognomoniques mais qui impliquent des vaisseaux de tailles différentes, des localisations différentes ou atteignant des organes différents.

Tableau 2 - Classification des vascularites Fauci :

\* Vascularites systémiques nécrosantes type PAN :

- la périartérite noueuse classique
- la granulomatose allergique de Churg et Strauss
- les formes frontières ou "overlap syndrom"

\* Vascularite d'hypersensibilité

\* Sous-groupe de vascularites d'hypersensibilité :

- maladie sérique
- purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein
- cryoglobulinémie mixte essentielle
- vascularites associées à des affections malignes
- vascularites associées à d'autres désordres primitifs

\* Granulomatose de Wegener

\* Artérites inflammatoires à cellules géantes :

- artérite temporale ou maladie de Horton
- artérite de Takayasu

\* Thrombo-angéite oblitérante (maladie de Buerger)

\* Syndrome muco-cutané et lymphoganglionnaire de Kawasaki

\* Vascularites diverses

(Syndrome de Behcet ; syndrome de Cogan ; vascularite hypocomplémentémique de Mac Duffie)

C'est dans ce groupe de vascularites systémiques nécrosantes que les difficultés et la confusion sont les plus grandes du fait du chevauchement des caractéristiques anatomopathologiques.

A la suite de cette classification de Fauci, plusieurs autres classifications furent proposées qui ne sont pas satisfaisantes.

Récemment, s'est tenue une conférence de consensus qui a proposé une nouvelle classification : « The Chapel Hill Consensus Conference Proposal » en 1993 [65]. Tableau 3.

Cette nouvelle classification ne tient compte que de la taille des vaisseaux atteints et divise les vascularites en 3 groupes : vascularite touchant les gros vaisseaux, les vaisseaux de moyens calibres et les vaisseaux de petite taille.

La critique que l'on peut apporter à cette nouvelle classification est qu'elle ne tient pas compte de toutes les vascularites existantes, ne sélectionne que dix entités de vascularite, ne tient aucun compte des étiologies et des entités cliniques.

Si l'on reprend toutes les classifications existantes, on se rend compte qu'elles sont toutes basées sur la taille des vaisseaux atteints ou encore sur l'histologie.

Seule une classification établie sur les étiologies et les pathogénies des vascularites pourrait amener de bons critères diagnostiques et surtout un traitement réellement adapté.

Tableau 3 :The Chapel Hill Consensus Conference Proposal

- Vascularite atteignant les gros vaisseaux :

- \* artérite (temporale) à cellules géantes
- \* artérite de Takayasu

- Vascularite atteignant les vaisseaux de taille moyenne :

- \* polyartérite noueuse (classique polyartérite noueuse)
- \* maladie de Kawasaki

- Vascularite atteignant les petits vaisseaux :

- \* granulomatose de Wegener
- \* syndrome de Churg et Strauss
- \* polyangéite microscopique (polyartérite microscopique)
- \* purpura d'Henoch-Schönlein
- \* vascularite cryoglobulinémique essentielle
- \* vascularite leucocytoclasique cutanée

Pour illustrer ces propos, considérons une étiologie particulière de la PAN qui est l'hépatite B [44 ; 83 ].

La responsabilité de l'infection virale dans la genèse de la PAN est actuellement bien établie. Selon les séries, la fréquence de l'association PAN et hépatite B varie de 10 à 54%.

Le processus immunologique entraînant la vascularite apparaît tôt dans l'évolution de l'infection de l'hépatite B. Si l'on peut dater l'infestation par le virus de l'hépatite B, on observe que dans la grande majorité des cas, la PAN se développe moins de 6 mois après.

Parmi les vascularites la PAN semble être la seule associée à l'hépatite B.

Il faut noter qu'une étiologie possible des cryoglobulinémies mixtes « essentielles » est l'hépatite C, alors qu'elle n'est pas un facteur étiologique reconnu de la PAN.

Cette connaissance étiologique permettra d'adapter le traitement de la vascularite, et d'en améliorer ainsi le pronostic.

## 2) Histologie des vascularites :

Le diagnostic de vascularite est le plus souvent basé sur une analyse histologique car peu de vascularites ont des signes cliniques ou encore biologiques pathognomoniques.

a) La périartérite noueuse (PAN) [ 33 ; 64 ] :

Maladie systémique dont la principale caractéristique est l'atteinte préférentielle des artères de petit et moyen calibre de la grande circulation.

Les lésions vasculaires de la PAN sont focales et segmentaires, avec une prédilection pour les bifurcations artérielles.

Une propagation distale ou circonférencielle est possible, impliquant les artérioles.

L'évolution de la maladie se fait par poussées successives ; ceci entraînant une des caractéristiques de la PAN qui est la coexistence de lésions nécrosantes actives et de lésions plus anciennes, guéries, faites de lésions fibrosantes.

Histologiquement, à la phase aiguë il existe une infiltration de leucocytes polynucléaires de toutes les couches de la paroi vasculaire et des aires périvasculaires. Les phases subaigües et chroniques sont caractérisées par une infiltration de cellules lymphomonocytaires. La phase tardive ou de réparation cicatricielle fibrosante qui ne touche que certains secteurs du vaisseau explique la constitution de microanévrismes.

La prolifération intimale, la dégérescence pariétale avec nécrose fibrinoïde, la thrombose, l'ischémie et l'infarctissement se voient à des degrés divers.

De nombreux organes peuvent être atteints et rendent compte de la diversité des aspects cliniques observés.

Exceptionnellement, la vascularite de la PAN peut être granulomateuse.

b) Angéite granulomateuse de Churg et Strauss [ 33 ; 64 ] :

Les lésions d'angéite nécrosante touchent les vaisseaux de petit calibre (veinules, capillaires et artérioles).

Il existe un infiltrat où abondent des éosinophiles ; on retrouve également une organisation granulomateuse avec possibles cellules géantes péri et extra vasculaires.

Ces lésions touchent également la petite circulation pulmonaire.

Il existe fréquemment des infiltrats éosinophiles viscéraux, en particulier pulmonaires et gastroentériques.

Cet aspect histologique n'est pas pathognomonique de l'angéite de Churg et Strauss et il n'est complet que dans une minorité de cas. La spécificité histologique du granulome de Churg et Strauss n'est pas excellente [46] .

c) Polyartérite microscopique [ 64 ] :

La PAN classique doit être distinguée d'un syndrome s'appelant la polyartérite microscopique, chez laquelle l'atteinte pulmonaire est de règle, et des hémorragies pulmonaires fréquentes.

Rapidement, une glomérulonéphrite à croissants apparaît, plus typique de la granulomatose de Wegener que de la PAN ; cette glomérulonéphrite est de règle dans la polyartérite microscopique.

C'est une vascularite nécrosante qui atteint préférentiellement les petits vaisseaux (artérioles, capillaires, veinules), en particulier au niveau du rein entraînant une glomérulonéphrite nécrosante et du poumon entraînant une capillarite pulmonaire.

d) Overlap syndrom ou syndrome de chevauchement [ 33 ;60 ;64 ] :

Ce syndrome se manifeste par des caractéristiques cliniques et histologiques que l'on retrouve classiquement dans la PAN ou de l'angéite de Churg et Strauss, chez un même patient.

Sur le plan histologique, il existe parallèlement une atteinte des petits vaisseaux (artérioles, capillaires ou veinules) et une atteinte des petites et moyennes artères avec anévrysme, chez un même patient.

e) Vascularite d'hypersensibilité [ 33 ; 64 ] :

Une image histologique caractéristique associe une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires (débordant dans le tissu conjonctif avoisinant) et un infiltrat périvasculaire polymorphe ou prédominant des leucocytes polymorphonucléaires avec leucocytoclasie (à noyaux pycnotiques). On parle de vascularite leucocytoclasique.

Ces lésions histologiques touchent les vaisseaux de petits calibres (veinules, capillaires ou artérioles). Selon la prédominance de la nécrose fibrinoïde ou de l'infiltrat polymorphe, de nombreux aspects peuvent être observés.

Les études des lésions en immunofluorescence peuvent mettre en évidence dans deux tiers des cas environ, des dépôts pariétaux d'IgG, d'IgM, de fractions C3 du complément, parfois même d'IgA.

L'intensité de ces dépôts n'est pas corréllée avec la sévérité de la maladie et ils peuvent être parfois observés en peau saine.

f) Purpura d'Henoch-Schönlein [ 33 ;64 ] :

Le purpura d'Henoch-Schönlein est un type distinct de vascularite d'hypersensibilité. Il comporte constamment une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux du derme.

Localisation périvasculaire d'une infiltration leucocytaire et caractère peu marqué de la nécrose fibrinoïde dans les lésions cutanées.

Un des éléments les plus spécifiques semble être la présence constante de dépôts d'IgA exclusifs en immunofluorescence dans les tissus lésés (parois des vaisseaux du derme et du mésangium si atteinte rénale).

g) Artérite à cellules géantes [ 33 ; 64 ; 67 ] :

En microscopie optique, les lésions sont celles d'une panartérite inflammatoire atteignant les trois tuniques de l'artère.

Un épaissement intimal constitué d'une prolifération fibroblastique peut être infiltré par des cellules inflammatoires.

Un thrombus, à un stade variable de l'organisation conjonctive, est fréquemment présent. Fibrose intimale et thrombus, qu'il n'est pas toujours possible de différencier, réduisent ou obstruent totalement la lumière de l'artère.

Une destruction des fibres musculaires lisses de la média peut réaliser tous les aspects entre une nécrose massive et la présence de petits foyers localisés.

Une nécrose fibrinoïde n'est pas exceptionnelle ; elle est habituellement peu étendue.

Une destruction de la limitante élastique interne est constante, nécessaire au diagnostic. Les lésions ont un aspect et une étendue variables ; on retrouve à leur niveau une infiltration histiocytaire.

Un infiltrat inflammatoire atteint généralement les trois tuniques de l'artère, quelquefois deux tuniques seulement, mais toujours la média. On peut constater un infiltrat adventiciel isolé à distance des lésions typiques.

L'intensité de l'inflammation est variable. Il s'agit d'un infiltrat polymorphe à prédominance mononucléée : les histiocytes, toujours présents, sont constatés au contact de la limitante élastique interne lésée mais également à distance, dispersée dans la média et l'intima. Les lymphocytes sont toujours présents dans les trois tuniques. Les plasmocytes sont plus volontiers retrouvés dans l'adventice.

Des polynucléaires neutrophiles au sein de l'infiltrat inflammatoire sont décrits par certains, principalement à un stade précoce.

Les cellules géantes, de type Langhans, siègent le plus souvent au contact de la limitante élastique interne, mais parfois à une certaine distance de celle-ci.

Leur nombre varie considérablement d'une artère à l'autre, et d'un segment artériel à l'autre. Elles ne sont pas constamment retrouvées et leur absence ne correspond à une forme clinique particulière.

La maladie de Takayasu est une maladie inflammatoire non spécifique touchant électivement et de façon segmentaire l'aorte et les artères élastiques.

Sur le plan histologique, les lésions sont multifocales, segmentaires, touchant de façon variable les trois tuniques ; elles prédominent toutefois à la jonction média-adventice.

On observe une sclérose dense collagène à la partie externe du vaisseau.

La média est fragmentée. Présence d'un infiltrat inflammatoire à la jonction médio-adventicielle. Les cellules géantes sont rarement observées.

L'intima peut être le siège d'un épaissement, d'une prolifération fibroblastique avec possible thrombose.

L'examen anatomopathologique permettra de distinguer des formes cicatricielles inactives et des formes actives inflammatoires.

g) Granulomatose de Wegener [ 33 ; 64 ] :

Lésions d'angéite nécrosante associée à une réaction granulomateuse. Elle touche préférentiellement les parois des petits vaisseaux. Les prélèvements seront effectués principalement au niveau de la muqueuse nasale, de la peau ou encore au niveau rénal.

Présence de tous les stades évolutifs sur une même coupe histologique.

3) Diagnostic des vascularites :

Les atteintes histologiques diverses des vascularites font qu'il existe de très nombreux signes cliniques.

En effet, la possible mise en cause des petits, moyens ou gros vaisseaux d'une part, l'atteinte pulmonaire, néphrologique ou encore digestive d'autre part, font que la présentation clinique des vascularites est très polymorphe et rend le diagnostic difficile.

a) Critères diagnostiques de « l'American College of Rheumatology » :

Il nous a semblé intéressant de considérer une série de critères diagnostiques établit par « l'American College of Rheumatology en 1990 ».

Ces critères sont basés sur des données cliniques plus qu'histologiques

Citons 5 vascularites pour lesquelles ces critères diagnostiques ont été établis, il s'agit de la PAN, du syndrome de Churg et Strauss, de la granulomatose de Wegener, de la vascularite d'hypersensibilité et du purpura d'Henoch-Schönlein.

**Pour la PAN**, après les critères diagnostiques établis par Guillevin en 1985[43], ici sont retenus 10 critères diagnostiques [ 66 ] :

- amaigrissement > 4 kgs
- livédo réticulaire
- douleur testiculaire
- myalgies, diminution de la force musculaire et/ou sensibilité des muscles des jambes
- mono ou polyneuropathie
- pression artérielle diastolique > 90 mm Hg d'apparition récente
- baisse de la filtration rénale :
  - urée > 400mg/l
  - ou créatinine > 15mg/l
- marqueurs de l'hépatite B
  - antigène ou anticorps sériques
- anomalies artériographiques
  - anévrismes et/ou occlusion des artères viscérales
- biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant une infiltration par des monocytes et des polynucléaires neutrophiles

Trois critères présents permettent le diagnostic de PAN avec une sensibilité de 82,2% et une spécificité de 86,6%.

**Pour l'angéite de Churg et Strauss [ 73 ], 7 critères diagnostiques ont été retenus :**

- asthme
- éosinophilie > 10%
- mono et/ou polyneuropathie
- infiltrats pulmonaires labiles
- anomalies des sinus frontaux et/ou maxillaires :
  - douleur sinusienne aigüe ou chronique
  - opacités sinusiennes
- biopsie avec éosinophiles extra-vasculaires
- allergie saisonnière ou autre à l'exception de l'allergie médicamenteuse

4 critères présents permettent le diagnostic d'angéite de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7%.

**Pour la granulomatose de Wegener [ 61 ], 4 critères diagnostiques ont été retenus :**

- anomalies urinaires
- anomalies sur la radiographie pulmonaire nodules, cavités ou infiltrations fixes
- ulcères buccaux ou nasaux
- inflammation granulomateuse à la biopsie

2 critères présents permettent le diagnostic de granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%.

**Pour la vascularite d'hypersensibilité [ 12 ],** 5 critères diagnostiques ont été retenus :

- âge > 16 ans au début de la maladie
- histoire de prise de drogue au début de la maladie qui peut avoir été le facteur précipitant
- purpura palpable
- rash maculopapuleux
- présence de granulocytes autour d'une artériole ou d'une veinule à la biopsie

3 critères présents permettent le diagnostic de vascularite d'hypersensibilité avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 83,9%.

**Enfin, pour le purpura d'Henoch-Schönlein [ 76 ],** 4 critères diagnostiques ont été retenus :

- âge < 20 ans au début de la maladie
- purpura palpable
- douleur abdominale aigüe
- présence de granulocytes dans les parois d'artérioles ou de veinules à la biopsie

2 critères présents permettent le diagnostic de purpura d'Henoch-Schönlein avec une sensibilité de 87,1% et une spécificité de 87,7%.

Ces critères sont très utiles en pratique courante dans une maladie dont le diagnostic est très souvent difficile. Il se pose le plus souvent dans un contexte de gravité chez un patient ayant une altération de l'état général importante.

Le critère anatomopathologique est toujours recherché dès qu'un organe est lésé par exemple biopsie rénale si glomérulopathie, pulmonaire si infiltrats, sinusienne en cas de granulomatose de Wegener, temporale en cas de céphalées.

On le voit dans les critères établis par l'American College of Rheumatology, il n'est pas toujours indispensable au diagnostic et il faut savoir s'en passer sur un faisceau d'arguments chez un patient grave qui ne supportera pas un retard thérapeutique.

#### b) Les anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

[36;62]:

Les ANCA forment une nouvelle famille d'anticorps.

Ils ont été caractérisés dans le sérum de patients atteints de vascularite systémique, de granulomatose de Wegener et de glomérulonéphrite nécrisante à croissants.

Ces auto anticorps sont en effet dirigés contre des enzymes lysosomiales des neutrophiles, capables d'activer ces cellules et d'induire des lésions nécrotiques.

Les ANCA sont dirigés principalement contre la protéinase 3 et la myéloperoxydase. Cependant, bien que prédominants, ces deux auto antigènes ne sont pas les seuls reconnus.

L'étude en immunofluorescence indirecte détecte la liaison des ANCA et révèle deux principaux aspects de répartition bien distincts : l'une cytoplasmique et l'autre périnucléaire.

Ces deux types, dénommés C - ANCA et P - ANCA, sont respectivement liés, de façon prédominante à des anticorps antiprotéïnases 3 (PR3) et antimyélo-péroxydases (MPO).

Il est actuellement admis que les ANCA anti-PR3 et anti-MPO ont un intérêt diagnostique et évolutif au cours des différentes vascularites systémiques et des glomérulonéphrites nécrosantes à croissants.

La sensibilité diagnostique est très grande pour la granulomatose de Wegener, le syndrome de Churg et Strauss, la polyartérite microscopique et les glomérulonéphrites nécrosantes à croissants. Il faut toutefois souligner qu'il existe des cas où ces anticorps ne sont pas décelés.

La présence d'ANCA constitue un critère diagnostique d'appoint au cours des vascularites.

Les études suggèrent que la surveillance des taux d'ANCA a un intérêt au cours de l'évolution ultérieure des vascularites.

Leur réascension aurait une valeur prédictive pour le diagnostic de rechute, mais ceci n'est pas constant.

Par contre, la persistance d'une négativité des ANCA n'est pratiquement jamais associée à une rechute.

#### 4) Traitement des vascularites [ 10 ] :

Le traitement des vascularites systémiques repose avant tout sur la corticothérapie, qui bien que purement symptomatique, a transformé le pronostic de pathologies autrefois presque constamment mortelles.

Le caractère " systémique " de la vascularite rend compte de la diffusion du processus pathologique à plusieurs organes ou viscères et justifie l'utilisation de thérapeutiques lourdes par voie générale.

Pendant de très nombreuses années, le traitement reposait sur le concept de vascularite liée à des complexes immuns déposés dans les parois vasculaires des différents organes.

Ceci amenant à proposer des thérapeutiques visant à réduire les conséquences viscérales du dépôt de complexes immuns (traitements anti-inflammatoires stéroïdiens ou immunosuppresseurs), à diminuer la production d'immunoglobulines, partie intégrante des complexes immuns (corticoïdes à forte dose et/ou immunosuppresseurs), voire à épurer ces complexes immuns circulants par les échanges plasmatiques.

Plus récemment, les thérapeutiques se sont orientées vers une approche plus étiopathogénique, qui même si elles restent l'exception, car l'antigène responsable est rarement connu, est évidemment plus logique et séduisante : le prototype est sans doute représenté par les PAN liées au virus de l'hépatite B,

dont le traitement moderne repose sur une très courte corticothérapie associée aux échanges plasmatiques et au traitement antiviral.

On peut espérer un même type de réponse au cours des cryoglobulinémies mixtes liées au virus de l'hépatite C et traitées par Interféron Alfa.

L'apport des gammaglobulines intraveineuses semble une approche thérapeutique prometteuse.

Deux études prospectives contrôlées réalisées sous le contrôle de la Société Nationale Française de Médecine Interne dans les années 1980 vont permettre de préciser la place du cyclophosphamide et des échanges plasmatiques dans le cadre des *traitements de la PAN* [ 45 ] et du *syndrome de Churg et Strauss*.

Il apparaît, à la suite de ces études, que l'adjonction systématique d'échanges plasmatiques n'a pas d'intérêt dans le traitement de première intention des PAN et du syndrome de Churg et Strauss.

Et d'autre part qu' en l'absence de traitement par cyclophosphamide, les échecs initiaux et le taux de rechute sont particulièrement élevés.

Les PAN associées au virus de l'hépatite B peuvent justifier d'une approche thérapeutique à visée étiologique, à base d'échanges plasmatiques afin d'éliminer les complexes immuns circulants, et de traitement anti-viral (Vidarabine ou Interféron Alfa) afin de diminuer la replication virale.

La durée de la corticothérapie initiale est alors extrêmement brève (15 jours).

Ce traitement court a comme avantage d'être peu iatrogène.

D'autre part, il faut noter l'utilisation de gammaglobulines intraveineuses (0.4g/kg/jour pendant 5 jours) qui a permis le contrôle de PAN multirésistantes.

*La granulomatose de Wegener* est aujourd'hui reconnue beaucoup plus fréquemment qu'autrefois, notamment en raison de la découverte d'un marqueur biologique, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (C - ANCA).

La précocité du traitement est garante d'un meilleur pronostic en raison de la gravité de l'atteinte rénale.

Le pronostic spontané de la granulomatose de Wegener est très péjoratif.

A la différence des autres vascularites systémiques, l'utilisation de la corticothérapie n'a que peu amélioré le pronostic ; à tel point qu'une vascularite cortico-résistante doit faire évoquer une granulomatose de Wegener.

L'introduction du traitement immunosuppresseur complémentaire a considérablement amélioré le pronostic de cette maladie. Dans les formes généralisées de granulomatose de Wegener, l'association corticoïdes - cyclophosphamide est donc indiscutable.

Mais ce traitement doit être prolongé et la morbidité iatrogène est particulièrement élevée (notamment les problèmes infectieux dûs au traitement immunosuppresseur ; celui-ci entraînant une leucopénie). Le traitement immunosuppresseur se fait par administration intraveineuse mensuelle.

La place des autres traitements paraît plus restreinte. Les échanges plasmatiques sont employés dans les glomérulopathies extracapillaires sévères.

La surveillance de la granulomatose de Wegener inclut aujourd'hui le suivi du titre des C<sub>3</sub> - ANCA. Leur persistance est à fortiori l'ascension du titre est volontiers annonciatrice d'une poussée .

*Le traitement de la maladie de Horton [ 68 ]* repose sur la corticothérapie (en particulier la prednisone). Il faut instaurer un protocole dont le but est de diminuer de façon régulière la corticothérapie, afin de l'interrompre dès que possible :

- la dose initiale (calculée en mg/kg/poids) est de 0,6 à 0,7mg/kg/jour en l'absence d'atteinte oculaire et de 0,9 à 1mg/kg/jour en présence de celle-ci
- traitement d'attaque : la dose initiale sera poursuivie jusqu'à la disparition des signes cliniques et jusqu'à la normalisation des signes biologiques de l'inflammation, appréciée sur la vitesse de sédimentation et la protéin C réactive.
- une décroissance rapide sera effectuée en l'espace de quatre semaines : la dose initiale est réduite de 50%, par paliers successifs

- par la suite, la dose sera réduite très lentement, mg par mg, par paliers de 15 à 30 jours : durant cette période la dose de prednisone sera ajustée selon l'état clinique du patient et les signes biologiques de l'inflammation
- une reprise évolutive durant le traitement conduit soit à l'augmentation de la dose de prednisone, soit à la prolongation du palier de corticothérapie.

Un traitement immunosuppresseur peut être prescrit devant une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou un mauvais contrôle de maladie.

*Le traitement de la maladie de Takayasu* repose sur une corticothérapie à la dose de 0,5mg/kg/jour sur une période de quelques mois, à laquelle est très souvent associé un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine : 100mg/jour).

Il a été démontré que les *cryoglobulinémies mixtes " essentielles "* sont probablement dues à une infection chronique par le virus de l'hépatite C. Le traitement par Interféron Alfa a déjà démontré son efficacité.

Au cours du *purpura rhumatoïde*, les formes graves notamment rénales, peuvent justifier le recours aux bolus de méthylprednisolone et au cyclophosphamide.

*Le traitement des angéites aiguës d'hypersensibilité* repose sur l'éviction de l'antigène responsable (notamment médicamenteux) et dans les formes graves, sur la corticothérapie éventuellement associée aux échanges plasmatiques.

## **B - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES :**

### *1) Définition [ 8 ] :*

Des tumeurs produisent des signes et symptômes chez des patients par invasion, obstruction , par l'importance de la masse tumorale primitive, ou encore par dissémination à distance.

Cependant des tumeurs peuvent également produire des signes et des symptômes à distance de la tumeur ou de ses métastases : c'est la définition du syndrome paranéoplasique.

Ces syndrômes ne sont pas produits directement par la tumeur ou ses métastases.

Les syndrômes paranéoplasiques les plus caractéristiques sont ceux produits par des tumeurs sécrétant une hormone polypeptidique qui est distribuée par la circulation et agit sur des organes cibles à distance de la tumeur.

De ce fait, l'évolution du syndrome paranéoplasique est parallèle à celle de la malignité sous jacente ; le remaniement ou la destruction de la néoplasie stoppe la production du polypeptide et entraînent l'amélioration ou la disparition des signes.

La plupart des syndrômes décrits sont des syndrômes endocriniens et le polypeptide en cause est une hormone connue et identifiée.

Par analogie, il a été suggéré que les autres syndrômes paranéoplasiques non endocrines étaient le produit de la sécrétion par la tumeur de protéines le plus souvent non encore identifiées.

Ces dix dernières années, plusieurs de ces protéines ont été identifiées : il s'agit de facteurs de croissance ou de cytokines.

Les syndrômes paranéoplasiques peuvent aussi être causés par des protéines produites par des cellules normales en réponse à la tumeur.

Ces syndrômes se développent dans une minorité de cas de cancer ; leur fréquence exacte est difficile à déterminer pour plusieurs raisons, en particulier du fait qu'il existe des définitions diverses et que les causes restent encore inconnues.

Un certain nombre de critères ont été proposés pour établir le diagnostic de syndrômes paranéoplasiques endocrines [ 46 ] :

- existence d'un syndrome d'hypersécrétion (clinique et/ou biologique)
- élévation du taux sérique de l'hormone
- disparition des mécanismes de régulation physiologique
- corrélation entre taux hormonal et statut clinique
- mise en évidence de la sécrétion ectopique : existence d'un gradient artérioveineux dans le territoire vasculaire correspondant à la tumeur ; mise en évidence de l'hormone dans la masse tumorale ; preuve de la sécrétion hormonale par la tumeur par des méthodes radio-immunologiques.

Une nouvelle définition plus stricte est donnée du syndrome paranéoplasique endocrinien :

- diminution du taux d'hormone après traitement de la tumeur
- maintien de taux élevé d'hormone après extirpation de la glande « normale » à l'origine de l'hormone
- démonstration d'un gradient artérioveineux des taux d'hormone au travers de la tumeur
- démonstration d'une synthèse et d'une sécrétion de l'hormone par du tissu tumoral in vitro
- démonstration d'une synthèse et d'une sécrétion d'hormone par une culture d'un tissu clonal isolé des cellules tumorales.

Actuellement il est plus difficile de définir les syndromes paranéoplasiques non endocrines, car on ne connaît pas les antigènes ni les peptides en cause ; de ce fait, la définition ne peut être plus précise.

L'importance des syndromes paranéoplasiques et l'élucidation de leurs mécanismes sont essentielles pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'apparition d'un syndrome paranéoplasique peut être le premier signe d'une malignité, ceci permettant une détection précoce à un stade curable de la néoplasie.

Il peut être utilisé comme marqueur tumoral, chez des patients précédemment traités, pour détecter une recrudescence de la néoplasie, ou encore pour guider une thérapeutique.

2) Physiopathologie des vascularites satellites de néoplasies :

Les mécanismes physiopathologiques proposés dans la genèse d'une vascularite associée à une néoplasie sont divers mais restent incomplètement élucidés.

a) Théorie des complexes immuns :

L'apparition d'antigènes tumoraux lors de la transformation néoplasique favorise la formation de complexes immuns [6 ; 13 ; 14 ; 31 ; 32 ; 41 ; 51 ; 89].

A un certain stade de la croissance tumorale, il y a un certain excès d'antigènes tumoraux, cette situation entraîne la formation de complexes immuns circulants solubles [13] .

Le fait que des complexes immuns circulants soient détectés chez certains patients porteurs de l'association vascularite / néoplasie est en faveur de cette hypothèse.

Certains auteurs pensent que si les complexes immuns circulants ne sont pas toujours retrouvés, ce peut être le fait d'une sensibilité variable des méthodes de détection [14] .

D'autre part, il semblerait que ces antigènes tumoraux pourraient agir indirectement.

Le taux élevé des complexes immuns circulants au cours des néoplasies est variable en fonction de la nature de la néoplasie, de la masse tumorale et de l'extension métastatique [31] .

En effet des complexes immuns sont présents semble-t-il quand la masse tumorale est faible, tel que la phase de croissance tumorale, pendant la rémission clinique ou immédiatement après une résection tumorale [13].

Ces complexes immuns circulants vont se déposer au niveau des parois vasculaires ; ceci serait dû à la mauvaise élimination des complexes du fait d'une diminution de la clearance des antigènes tumoraux et des complexes immuns, ceci en particulier lors des hémopathies lymphoïdes [31 ; 34].

Lors de certaines hémopathies, la cytopénie favorise l'accumulation et le dépôt des complexes [31] . D'autre part, il est à noter que certaines tumeurs produisent des lymphokines qui peuvent favoriser la production d'anticorps et donc de complexes immuns.

Ces complexes immuns circulants, une fois formés, vont activer la cascade du complément, relarguant des substances vaso-actives et des facteurs chimio-tactiques qui entraînent l'accumulation de monocytes et de polynucléaires qui relarguent des enzymes lysosomiales entraînant les dommages vasculaires [14].



b) Théorie infectieuse bactérienne ou virale :

Une autre théorie implique la responsabilité d'autres antigènes, infectieux par exemple chez ces sujets présentant un défaut immunitaire, ou encore médicamenteux chez ces sujets polymédicamentés [6 ; 32 ; 34].

De plus, certains virus peuvent, parallèlement, favoriser le développement tumoral, et être à l'origine de la vascularite tel que le virus de l'hépatite B pour la PAN et l'hépatocarcinôme [31].

c) Théorie vasculaire :

Les lésions vasculaires des vascularites peuvent être également secondaires à des thrombi ou des embolies tumorales [31 ; 34 ; 41].

La vascularite peut également être due à une invasion directe de l'endothélium par les cellules malignes elles-mêmes [41].

Une observation récente fait état de la présence d'anticorps anticardiolipines chez un sujet porteur de l'association vascularite et leucémie lymphoïde chronique [34] . Cet exemple fait discuter un nouveau mécanisme de la vascularite cutanée de type thrombosant au cours d'un syndrome des anti-phospholipides [34]. Ce fait a probablement été mésestimé du fait de méthodes récentes de détection des anticorps anticardiolipines.

**III - LES 13**  
**OBSERVATIONS ET**  
**SYNTHESE**

## CAS CLINIQUE N° 1

Mr GER... Marcel - 62 ans

Patient qui n'a comme antécédent médical qu'une HTA traitée par un inhibiteur calcique depuis plusieurs années.

### Histoire de la maladie :

Il reçoit mi-Novembre 1992 une vaccination anti grippale, quinze jours après apparaît un purpura vasculaire au niveau des chevilles qui cède spontanément en moins d'un mois.

Début Janvier 1993, apparaissent des lésions purpuriques touchant les jambes et les cuisses associées à un aspect livédoïde des deux membres inférieurs. Ces lésions cutanées surviennent dans un contexte d'altération de l'état général avec épisodes fébriles, frissons, sueurs nocturnes.

Une biopsie cutanée permet de documenter une vascularite leucocytoclasique.

Le traitement inhibiteur calcique est alors interrompu par son médecin.

Après une légère amélioration, il est hospitalisé dans le service au mois de Mars 1993 pour aggravation des lésions cutanées et altération de l'état général (amaigrissement de 4 à 5 kgs).

**Sur le plan clinique :**

On note une dermo hypodermite nodulaire touchant les quatre membres jusqu'à la racine. La palpation retrouve de petits cordons veineux thrombosés au niveau des cuisses. L'aspect des chevilles est celui de bottes sclérodermiformes oedémateuses.

Le reste de l'examen est normal hormis l'existence de quelques râles crépitants aux deux bases pulmonaires prédominant à droite.

Il existe des poussées fébriles nocturnes avec frissons et sueurs.

**Sur le plan biologique :**

- Syndrôme inflammatoire modéré :

Vitesse de sédimentation : 50 mm à la 1ère heure

C Réactive Protéine : 25mg/l

- NFS : neutropénie légère avec environ 1500 PNN/mm<sup>3</sup>

- Le myélogramme et la biopsie ostéo médullaire montrent un léger excès de formes jeunes sans dysmyélopoïèse et sans tricholeucocyte

- Il n'y a pas d'atteinte rénale : pas de protéinurie, pas d'hématurie microscopique

**Sur le plan étiologique :**

- La biopsie cutanée met en évidence une vascularite nécrosante
  
- Le bilan infectieux est négatif.
  
- Le bilan immunologique est normal.
  
- La recherche d'une néoplasie profonde est infructueuse : scanner thoraco-abdominal est normal, fibroscopie gastrique et coloscopie totale sont normales.

**Evolution :**

Variable jusqu'en Février où devant l'aggravation du problème cutané et la persistante de la négativité du bilan, il est mis sous prednisone à la dose de 1mg/kg/jour, dose qui entraîne une parfaite rémission clinique en 8 jours.

Cependant, la décroissance de la corticothérapie entraîne une réapparition des lésions cutanées montrant une cortico-dépendance à dose forte de l'ordre de 25mg/jour de prednisone.

En Février 1994, le problème hématologique se précise : la neutropénie est de l'ordre de 800 PNN/mm<sup>3</sup> et il apparaît une thrombopénie constamment inférieure à 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>.

Aucun épisode infectieux malgré une corticothérapie de 20mg/jour de prednisone.

Un nouveau myélogramme et une nouvelle biopsie ostéo-médullaire montrent une moëlle riche avec une discrète hyperplasie de la lignée érythroblastique.

La durée de vie des plaquettes est en faveur de l'origine périphérique de la thrombopénie. Le caryotype médullaire est en cours.

**AU TOTAL :**

- Myélodysplasie
  
- PAN cutanée
  
- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 18 mois avant
  
- Corticosensibilité à forte dose de prednisone

## CAS CLINIQUE N°2

Mr FILL... Raymond - 46 ans

Ce patient sans antécédent particulier a été hospitalisé en Janvier 1983 pour la survenue d'une adénopathie cervicale isolée avec altération de l'état général.

### Sur le plan clinique :

- Altération de l'état général avec anorexie, asthénie et amaigrissement de 3 Kgs en 1 mois.
- Fébricule avec 37,5° le matin et 38° le soir.
- Prurit brutal siégeant au niveau des mains et des pieds exacerbé par l'eau.
- Syndrôme tumoral hématopoïétique avec adénopathie sus-claviculaire gauche (de 3 cm de diamètre) et une adénopathie jugulo-carotidienne gauche. Pas d'hépatosplénomégalie.
- Plaques érythémateuses, s'effaçant à la pression, à la partie proximale des 2 membres supérieurs, s'étendant à la ceinture scapulaire, à la face antérieure et postérieure du tronc et à la partie proximale des membres inférieurs.

### Sur le plan biologique :

- NFS : normale
- Syndrôme inflammatoire modéré :
  - Vitesse de sédimentation à 35 mm à la 1ère heure
  - Fibrinogène à 3,95g/l
  - Hyperalpha 2 globulines à 7,84g/l
- Bilan immunologique : normal

**Bilan étiologique :**

- Bilan bactériologique : négatif
- Bilan virologique : négatif
- Radiographie pulmonaire : normale
- Lymphographie : normale
- Biopsie ostéo-médullaire : moëlle riche sans infiltration cellulaire anormale
- Biopsie ganglionnaire : maladie de Hodgkin type I à prédominance lymphocytaire
- Fibroscopie gastrique : oesophagite ulcéro-hémorragique majeure
- Transit du grêle : jéjunoiléite ; donc maladie de Hodgkin type I stade II ou IV si l'on admet que cette jéjunoiléite est dûe à une infiltration hodgkinienne
- Biopsie cutanée : lésion de vascularite leucocytoclasique.

**Evolution :**

Début d'une chimiothérapie type ABVD (Adriblastine® : 55,5mg ; Velbé® : 11mg ; Déticène® : 370mg et Bléomycine® : 14,8mg en 5 jours).

Le patient bénéficiera de 5 cures et les lésions cutanées auront disparu à la fin de cette chimiothérapie (Août 1983).

Ceci sera complété par 20 séances de radiothérapie sus-diaphragmatique.

Le bilan montrera alors une rémission complète.

En Juin 1992 : dysphonie en rapport avec une infiltration hodgkinienne.

Récidive ORL sous forme de granulôme de Poppéma d'une maladie de Hodgkin après 9 ans de rémission.

Une biopsie du cavum sera pratiquée concluant à une maladie de Hodgkin type II.

Cette récurrence ne sera pas précédée de poussée de vascularite.

Le patient bénéficiera de 6 cures de chimiothérapie type MOPP et 3 séances de type MINE, complétées d'une radiothérapie en mantelet.

En Novembre 1993 : récurrence avec apparition d'une immunoglobuline monoclonale A. De nouveau, une chimiothérapie sera nécessaire (Adriblastine® : 68mg ; Oncovin® : 1,6mg ; Soludécadron® : 160mg par cure en 4 jours). Le patient décédera en Mai 1994 d'une probable hémorragie cérébro-méningée.

**AU TOTAL :**

- Maladie de Hodgkin
  
- Vascularite leucocytoclasique
  
- Délai d'apparition entre la vascularite et la néoplasie : 0
  
- Régression de la vascularite sous ABVD, et non récurrence de la vascularite lors de la récurrence de la maladie de Hodgkin

### CAS CLINIQUE N°3

Mme AUP... Christiane - 48 ans

Mme AUP... a comme antécédents :

- Une LLC stade A découverte en 1986 traitée par Chloraminophène®.
- Prolapsus de la valve mitrale (traitement par Trasicor®).
- Notion de poussée de plaques urticariennes évoluant depuis environ 1 an, durant 2 à 3 jours et régressant spontanément.

Biopsie cutanée effectuée en externe : vascularite leucocytoclasique.

#### Cliniquement :

Pas d'altération de l'état général.

Pas d'hyperthermie.

Présence de plaques urticariennes disséminées.

#### Sur le plan biologique :

- NFS : GR : 4 470 000/mm<sup>3</sup>  
Hémoglobine : 13,3g/100 ml  
GB : 13 300/mm<sup>3</sup>  
dont 4 389 PNN/mm<sup>3</sup>  
et 8645 lymphocytes/mm<sup>3</sup>

- Plaquettes : 202 000/mm<sup>3</sup>
- Pas de syndrome inflammatoire
- Bilan rénal : normal
- Bilan hépatique : normal
- Bilan immunologique : normal
- Bilan thyroïdien : thyroïdite auto-immune sans hypothyroïdie.
  - Anticorps antithyroïde : positifs à 2+
  - Anti-thyréoglobuline : positif
- Bilan gynécologique : négatif
- Echographie abdominale : négative
- Le reste du bilan digestif (fibroscopie gastrique et coloscopie) est refusé par la patiente.

**AU TOTAL :**

- LLC
- Vascularite leucocytoclasique
- Délai de l'apparition entre la vascularite et la néoplasie : 5 ans après
- Evolution favorable de la vascularite sous anti-histaminiques
- Evolution indépendante de la vascularite et de la néoplasie.

### **CAS CLINIQUE N° 4**

Mr LAM... Georges - 65 ans

Patient hospitalisé en Juin 1991 pour tableau fébrile associé à des lésions cutanées et une pancytopénie.

Il a comme antécédents :

Une hypertension artérielle traitée par Coversyl®.

#### **Sur le plan clinique :**

- Hyperthermie
- Amaigrissement
- Eruption cutanée touchant les bras et les jambes faites de nodules sous-cutanés érythémateux non prurigineux bien en relief
- Il existe une splénomégalie

#### **Sur le plan biologique :**

- NFS : GB : 1000/mm<sup>3</sup>  
dont 740 PNN/mm<sup>3</sup>  
180 lymphocytes /mm<sup>3</sup>  
et moins de 20 monocytes/mm<sup>3</sup>

GR : 3 000 070/mm<sup>3</sup>

Hémoglobine : 10,3g/100ml

Anémie normochrome, normocytaire, peu régénérative.

- Plaquettes : 165 000/mm<sup>3</sup>

- TP : 62% (spontané)

- Syndrome inflammatoire :

Vitesse de sédimentation à 100 mm à la 1ère heure

C Réactive Protéine à 88,4mg/l

Fibrinogène à 5,55g/l

- Bilan immunologique : normal

### **Bilan étiologique :**

- Bilan bactériologique : négatif

- Bilan virologique : négatif

- Intradermoréaction à la tuberculine : phlycténulaire atteignant 25 mm de diamètre

- Radiographie pulmonaire : image ronde apicale pulmonaire gauche pouvant être la séquelle d'un chancre d'inoculation à l'occasion d'une primo-infection tuberculeuse méconnue.

- Les prélèvements à la recherche de BK sont tous revenus négatifs.

- Biopsie cutanée : vascularite leucocytoclasique sans infiltrat leucosique.

- Biopsie ostéo-médullaire : sur 3 prélèvements différents.

Infiltration médullaire interstitielle par des éléments lymphoïdes de petite taille au cytoplasme clair avec discrète densification de la trame réticulinique. Leucémie à Tricholeucocytes.

### **Evolution :**

Le patient sera mis sous corticothérapie à forte dose devant une évolution rapide de la vascularite (Hémisuccinate d'Hydrocortisone® à la dose de 100 mg/jour en intraveineux pendant 3 jours).

Patient mis sous Interféron alfa à la dose de 3 000 000 d'unités/M2 3 fois par semaine (soit 5 000 000 en sous-cutané pour chaque injection).

Régression de la vascularite sous Interféron alfa alors que la corticothérapie avait été inefficace.

En Août 1991 : le patient est de nouveau hospitalisé pour altération de l'état général. La radiographie pulmonaire objectivera des images de miliaire pulmonaire beaucoup plus nettes que précédemment. Sans attendre le résultat des cultures des 2 lavages alvéolaires (qui reviendront positives au bacille tuberculeux 5 semaines après), le patient sera traité par une triple antibiothérapie antituberculeuse.

Cette antibiothérapie sera à base de Rifadine® à la dose de 600mg/jour ; de Myambutol® à la dose de 1200mg/jour ; Rimifon® à la dose de 600mg/jour.

Un nouveau bilan hématologique avec biopsie ostéo-médullaire montrera la rémission complète de la leucémie à tricholeucocytes et l'Interféron sera stoppé.

En Octobre 1991: nouvelle poussée de vascularite nécessitant la reprise de l'Interféron alfa à la dose de 2 000 000 d'unités 3 fois par semaine .

La vascularite régressera rapidement.

La dose de 1 000 000 d'unités 3 fois par semaine maintiendra la rémission hématologique et cutanée.

En Mai 1992 : passage à une bithérapie antituberculeuse (Rifadine® à 600mg/jour et Rimifon® à 150mg/jour). Poursuite de l'Interféron alfa à la même dose.

En Décembre 1992 : arrêt de l'antibiothérapie antituberculeuse.

Le patient est toujours sous Interféron alfa à la même dose.

#### AU TOTAL :

- Leucémie à Tricholeucocytes
  
- Vascularite leucocytoclasique
  
- Délai d'apparition entre la vascularite et la néoplasie : 0
  
- Amélioration de la vascularite sous Interféron alfa.

## CAS CLINIQUE N°5

Mr BAT... René - 59 ans

Mr BAT... est hospitalisé en Septembre 1991 pour un purpura nécrotique des 2 membres inférieurs évoluant depuis une dizaine de jours.

Il a comme antécédents :

- Exogénose
- Hypertension artérielle traitée par ½ comprimé d'Aldactazine®
- En Juin 1986 : un bilan digestif est effectué et qui comportait une fibroscopie gastrique (hernie hiatale avec gastrite fundique et varices oesophagiennes) et une échographie abdominale (foie et rate dont la taille est à la limite supérieure de la normale).

### Sur le plan clinique :

- Purpura nécrotique des membres inférieurs s'étendant aux membres supérieurs, polymorphe
- Oedème important des membres inférieurs
- Arthralgies au niveau des genoux

**Sur le plan biologique :**

- NFS : normale
- Syndrôme inflammatoire :
  - Vitesse de sédimentation à 39 mm à la 1ère heure
  - à 64 mm à la 2ème heure
  - C Réactive Protéine à 50,1mg/ml
- Hémocultures : négatives
- Bilan immunologique : normal
- Dosage pondéral des immunoglobulines :
  - IgA = 5,40g/l (normale entre 0,7 et 4,5)
  - avec un arc IgA épaissi

**Bilan étiologique :**

- ECBU : stérile
- Echographie abdominale : masse de l'hypochondre gauche
- TDM abdominale : volumineuse masse hétérogène sous-diaphragmatique gauche semblant distincte de la surrénale gauche
- Fibroscopie gastrique : lésion sous-muqueuse de la face postérieure et de la grande courbure gastrique
- Biopsie cutanée : vascularite leucocytoclasique sévère avec dépôts d'IgA en immunofluorescence

**Evolution :**

Le patient bénéficiera d'une intervention au cours de laquelle seront découverts un sarcome de la grosse tubérosité, des métastases diaphragmatiques et des nodules épiploïques.

Au cours de cette intervention, il sera pratiqué une gastrectomie partielle et l'ablation des nodules épiploïques.

Les lésions cutanées disparaîtront après l'intervention chirurgicale.

L'étude anatomopathologique conclura à un léiomyosarcome grade II au niveau de la grosse tubérosité, ainsi qu'au niveau des autres prélèvements.

Une réintervention sera effectuée devant une récurrence du léiomyosarcome sous forme de carcinome généralisé.

Le patient bénéficiera d'une chimiothérapie par Uromitexan®, Holoxan® et Farmorubicine®.

Ultérieurement une radiothérapie sera entreprise.

Le patient décédera quelques mois plus tard d'une carcinose péritonéale.

**AU TOTAL :**

- Léiomyosarcome gastrique
  
- Vascularite leucocytoclasique
  
- Délai entre l'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 0
  
- Guérison de la vascularite leucocytoclasique après chirurgie gastrique.
  
- Pas de récurrence de la vascularite au moment de la récurrence de la néoplasie.

## **CAS CLINIQUE N°6**

Mr LAR... Marcel - 67 ans

Mr LAR... est hospitalisé en Juillet 1987 pour bilan d'un syndrome inflammatoire.

Il a comme antécédents :

- Hypertension artérielle
- Diverticulose sigmoïdienne

### **Histoire de la maladie :**

Environ un mois et demi avant l'hospitalisation, apparition de céphalées fronto-pariétales gauches à type de lancement avec hyperesthésie cutanée, résistantes aux antalgiques, nocturnes.

### **Sur le plan clinique :**

- Altération de l'état général avec asthénie importante et amaigrissement de 2 Kgs en 1 mois.
- Signes de pseudo-polyarthrite rhizomélique.
- Hyperesthésie cutanée en regard de l'artère temporale gauche.
- Artères temporales battantes, non indurées, sans signe inflammatoire.

**Sur le plan biologique :**

- **Syndrôme inflammatoire :**

Vitesse de sédimentation à 92 mm à la 1ère heure

Fibrinogène à 5g/l

C Réactive Protéine à 93,5mg/l

Orosomucoïdes à 2 370mg/l

Alpha 2 globulines à 8,7g/l

- NFS : GB : 6 400/mm<sup>3</sup>

dont 3 200PNN/mm<sup>3</sup>

et 2 688 lymphocytes/mm<sup>3</sup>

Hémoglobine à 9g/100ml

Anémie normochrome, normocytaire, arégénérative

- **Bilan martial :**

Fer sérique à 10 µmoles/litre

CTF à 52 µmoles/litre

- **Bilan immunologique : normal**

**Bilan étiologique :**

- **Doppler des artères temporales : normal**

- **Biopsie bilatérale des artères temporales : en faveur d'une maladie de Horton au stade granulomateux.**

- Myélogramme avec réaction de Perls : érythroblastes totaux à 29,5%, granuleux totaux à 59,5%, lymphocytes à 5%, plasmocytes à 1%, mégacaryocytes ++. A la coloration de Perls, on retrouve de nombreux sidéroblastes en couronne ; tout ceci étant en faveur d'une anémie réfractaire sidéroblastique.

### **Evolution :**

Sous corticothérapie, à la dose de 0,7mg/kg/jour de Prednisone, amélioration de la PPR et des céphalées.

Une chimiothérapie par Aracytine® est débutée pour l'anémie réfractaire sidéroblastique.

En Février 1988 : acuitisation de l'anémie réfractaire ; transformation en leucémie aigue myéloblastique.

En Août 1988 : arrêt de la corticothérapie pour la maladie de Horton ; soit au bout de 13 mois de traitement.

Le patient est toujours sous Aracytine®.

**AU TOTAL :**

- Anémie réfractaire sidéroblastique se transformant en leucémie aigue myéloblastique
  
- Artérite temporale à cellules géantes de Horton
  
- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 0
  
- Guérison de la vascularite
  
- Evolution indépendante de la vascularite et de la néoplasie.

## CAS CLINIQUE N°7

Mme LEN... Raymonde - 76 ans

Mme LEN... est hospitalisée en Août 1988 pour altération de l'état général associée à des myalgies des membres inférieurs.

Pas de notion d'antécédents.

### Sur le plan clinique :

- Altération de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement de 4 kgs.
- Pâleur cutanéomuqueuse.
- Myalgies invalidantes des membres inférieurs avec oedème remontant jusqu'au 1/3 inférieur des cuisses.
- Sur le plan neurologique l'examen retrouve une augmentation du polygone de sustentation avec troubles de la sensibilité profonde au niveau des membres inférieurs, diminution de la force des releveurs du pied.
- Dyspnée d'effort.

**Sur le plan biologique :**

- NFS : GB à 12 500/mm<sup>3</sup>  
dont 10 125 PNN/mm<sup>3</sup>  
et 1 375 lymphocytes/mm<sup>3</sup>  
Hémoglobine à 10,2g/100ml
- Plaquettes à 535 000/mm<sup>3</sup>
- Profil martial d'allure inflammatoire
- Syndrôme inflammatoire :
  - Vitesse de sédimentation à 90 mm à la 1ère heure
  - C Réactive Protéine à 117mg/l
  - Alpha 2 globulines à 9,7g/l
  - Gamma globulines à 13,5g/l
- Bilan immunologique : normal

**Autres examens paracliniques :**

- Dosages urinaires : hématurie microscopique  
Protéïnurie modérée à 0,18g/24 heures de type tubulaire
- Radiographie pulmonaire : images évoquant une fibrose pulmonaire
- Electromyogramme : neuropathie axonale à prédominance sensitive au niveau des membres inférieurs et supérieurs avec démyélinisation distale secondaire
- Biopsie neuromusculaire en faveur d'une PAN

**Evolution :**

Au cours de l'hospitalisation survenue d'un épisode de méléna. Puis aggravation du tableau neurologique avec hémiparésie droite et majoration des troubles de la sensibilité profonde au niveau des 4 membres.

Une coloscopie totale est alors effectuée permettant de découvrir une diverticulose sigmoïdienne avec lésions d'allure tubulo-villeuse.

Les biopsies effectuées lors de la coloscopie révéleront la présence d'un adénocarcinome infiltrant la sous-muqueuse sur un adénome tubulo-villeux.

Une intervention chirurgicale aura lieu consistant en une hémicolectomie gauche vraie avec anastomose.

En per-opératoire, des biopsies seront effectuées montrant l'atteinte de plusieurs organes par la vascularite : vascularite nécrosante vésiculaire, glomérulonéphrite segmentaire et focale associée à une vascularite nécrosante sur la biopsie rénale, aspect de vascularite de l'ovaire gauche, et enfin aspect de vascularite sur la pièce colique.

La patiente est décédée 7 mois plus tard d'un processus embolique ; au cours de ces 7 mois la PAN a persisté.

AU TOTAL :

- Adénocarcinome sigmoïdien

- PAN

- Délai d'apparition entre la vascularite par rapport à la néoplasie : 0

- PAN persistante

- Décès par épisode embolique intercurrent

## **CAS CLINIQUE N°8**

Mme NICOU... Marthe - 74 ans

Mme NICOU... est hospitalisée en Novembre 1986 pour altération de l'état général.

Elle a comme antécédent la présence d'un goitre multi-hétéronodulaire.

### **Sur le plan clinique :**

- Altération de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement de 3 kgs
- Notion de céphalées depuis 5 à 6 semaines en temporal gauche

### **Sur le plan biologique :**

- NFS :      GB : 9 500/mm<sup>3</sup>  
                  HB : 9,4g/100 ml
- Plaquettes : 446000/mm<sup>3</sup>
- Bilan férique : fer sérique bas à 6 µmoles/l  
                          CTF basse à 40 µmoles/l

- **Syndrôme inflammatoire :**

Vitesse de sédimentation à 115 mm à la 1ère heure

Alpha globulines à 8,9g/l

Fibrinogène à 3,9g/l

Orosomucoïdes : 1850mg/l

C Réactive Protéine à 170mg/l

- Bilan immunologique : normal

**Bilan étiologique :**

- Doppler des artères temporales : amortissement très significatif des angles systoliques à droite où les flux sont à peine perceptibles, et à gauche au niveau de la temporale distale.

Par ailleurs, il existe une turbulence sur la jonction sous-clavière axillaire gauche, sans ralentissement d'aval.

Au total, doppler en faveur d'une artérite temporale.

- Fond d'oeil droit : exsudats punctiformes au niveau du quadrant supéro-temporal.

- Fond d'oeil gauche : signe de croisement.

- Biopsie de l'artère temporale droite : en faveur d'une artérite temporale de Horton au stade granulomateux.

**Evolution :**

Traitement de la maladie de Horton par corticoïdes (Cortancyl® à 0,7mg/kg/j) et par Disulone® (à 75mg/j).

Disparition du syndrome inflammatoire puis arrêt du traitement corticoïdes (obtenu par palliers en 13 mois).

En Décembre 1987 : découverte d'un syndrome myéprolifératif.

Devant la persistance d'une anémie, un myélogramme effectué montrera 13% d'Erythroblastes et 86,5% de granuleux totaux (dont 16,5% de Promyélocytes et 1% de myélocytes).

Le patient est alors traité par Misulban® à la dose de 3 comprimés/jour.

Il n'y a pas eu de récurrence d'artérite temporale de Horton.

Le patient est toujours sous Misulban®.

AU TOTAL :

- Syndrome myéloprolifératif
  
- Maladie de Horton
  
- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 13 mois avant
  
- Guérison de la vascularite sans récurrence
  
- Evolution indépendante de la vascularite par rapport à la néoplasie.

## CAS CLINIQUE N°9

Mr THO... Léon - 68 ans

Mr THO... est hospitalisé en Janvier 1993 devant la présence d'une leucopénie; d'une thrombopénie et l'apparition d'une éruption au niveau de la main gauche.

Il a comme antécédents :

- Intervention cataracte bilatérale

### Sur le plan clinique :

Présence de lésions purpuriques infiltrées au niveau de la main gauche, s'étendant ultérieurement au niveau des 2 mains et pieds.

Pas d'adénopathie. Pas d'hépatosplénomégalie.

A noter un amaigrissement de 5 kgs en 3 mois.

### Sur le plan biologique :

- NFS : GB : 1700/mm<sup>3</sup>  
dont 391/mm<sup>3</sup> de PNN  
GR : 3130000/mm<sup>3</sup>  
Hb : 11g/100ml

- Plaquettes : 66000/mm<sup>3</sup>

- Syndrome inflammatoire modéré :

Vitesse de sédimentation : 22 mm à la 1ère heure

40 mm à la 2ème heure

Haptoglobine à 2,05g/l

Orosomucoïdes à 0,83g/l

C Réactive Protéine < 5

- Fonctions rénale et hépatique : normales

- Bilan virologique : négatif

- Bilan immunologique : normal

### **Bilan étiologique :**

- ECBU : stérile

- Biopsie cutanée : vascularite leucocytoclasique

- Myélogramme : anémie réfractaire avec excès de blastes : blocage médullaire au niveau promyélocytaire (27,5% de promyélocytes, 8,5% de myéloblastes sans érythroblastopénie importante avec peu de mégacaryocytes et une dysgranulopoïèse), sidéroblastes I et II à 33%.

**Evolution :**

Régression spontanée en 6 semaines de la vascularite.

**AU TOTAL :**

- AREB

- Vascularite leucocytoclasique

- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 0

- Guérison de la vascularite

- Evolution indépendante de la vascularite et de l'hémopathie qui évolue pour son propre compte

## CAS CLINIQUE N°10

Mr LAF... Gabriel - 68 ans

Mr LAF... a pour antécédents :

- Troubles du rythme à type de Flutter auriculaire en 1976 traités par Digitaline®.
- Maladie de Paget osseuse diagnostiquée en 1980 traitée par Didronel®.
- Syndrome dépressif depuis 1968 traité par Librium® et Surmontil®.

### Histoire de la maladie :

- En Février 1981 : apparition d'un faux prurit sans signe général. Prurit localisé au niveau des membres. Une étiologie médicamenteuse est suspectée.

- En Mai 1981 : persistance du prurit qui devient généralisé et insomniant avec lésions de grattage sur tout le corps. Petites lésions papuleuses sur le tronc. A noter une adénopathie axillaire droite. Devant ce tableau, une biopsie cutanée est réalisée concluant à une vascularite leucocytoclasique. De nouveau une étiologie allergique est suspectée et il est pratiqué un arrêt du traitement du patient.

Sur le plan biologique on ne retrouve pas d'anomalie. Un myélogramme est pratiqué et s'avère être normal.

La radiographie pulmonaire montre une masse médiastinale supérieure gauche. Des tomographies effectuées ne permettent pas de trancher entre une étiologie vasculaire ou ganglionnaire.

- En Septembre 1981 : malgré l'arrêt du traitement du patient, il existe une recrudescence du prurit et les différentes thérapeutiques entreprises (Polaramine®, Zaditen®) s'avèrent être inefficaces. Une nouvelle biopsie cutanée effectuée conclut une nouvelle fois à une vascularite leucocytoclasique. Devant l'intensité du prurit une corticothérapie sera entreprise avec Prednisone à la dose de ½ mg/kg/jourj. Amélioration de courte durée (environ 1 mois).
- En Décembre 1981 : hospitalisation du patient devant une recrudescence du prurit généralisé.

**Sur le plan clinique :**

- Amaigrissement de 7 kgs, mais bon état général
- Hyperthermie à 38°
- Présence de petites lésions papuleuses et papulo-nodulaires prédominantes au niveau du tronc. A noter, la persistance de l'adénopathie axillaire droite (qui a quelque peu régressée sous corticothérapie).

**Sur le plan biologique :**

- NFS : GB : 10000/mm<sup>3</sup> (patient sous corticothérapie)  
dont 6000 PNN/mm<sup>3</sup>  
et 2500 lymphocytes/mm<sup>3</sup>  
HB à 16g/100 ml
- Plaquettes à 159000/mm<sup>3</sup>

- Pas de syndrome inflammatoire
- Electrophorèse des protides : normale
- Bilan immunologique : normal

**Bilan étiologique :**

- Bilan bactériologique : négatif
- Bilan virologique : négatif

Devant la persistance de la vascularite, l'inefficacité de la corticothérapie, et l'absence d'étiologie médicamenteuse ou infectieuse, une étiologie paranéoplasique est recherchée.

- Urographie Intra-Veineuse : normale
- Lavement baryté : normal
- Echographie abdominale : normale hormis la présence de faux kystes du pancréas
- Fibroscopie gastrique : normale
- La radiographie pulmonaire montre toujours la masse médiastinale supérieure gauche
- Electromyogramme : atteinte musculaire de type inflammatoire proximale ainsi qu'une atteinte neurogène diffuse distale

### Evolution :

En Janvier 1982 : il sera pratiqué une médiastinoscopie. L'histologie du prélèvement effectuée conclura à une maladie de Hodgkin type II Bb scléronodulaire.

Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie avec 6 cures de MOPP (Vincristine® : 2,6mg/l pendant 8 jours ; Caryolysine® : 1mg/l pendant 8 jours ; Natulan® : 185mg/j pendant 5 jours ; Prednisolone : 120mg/j pendant 14 jours).

A la suite de cette chimiothérapie, le prurit s'est amélioré puis a disparu.

Secondairement, le patient a bénéficié d'une radiothérapie sus-diaphragmatique, et d'une nouvelle chimiothérapie avec 6 cures de BVD (Velbé® : 11mg/l en 1 jour ; Deticène® : 370mg/j en 1 jour ; Bléomycine® : 3,70mg/j pendant 4 jours).

Cette chimiothérapie a été stoppée en 1983. Le patient était considéré en rémission.

Il existe un suivi jusqu'en 1988, pendant ces 5 années il n'y a pas eu de récurrence du prurit.

**AU TOTAL :**

- Maladie de Hodgkin
  
- Vascularite leucocytoclasique
  
- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie :  
12 mois avant
  
- Régression de la vascularite sous MOPP alors que la  
corticothérapie est inefficace

## CAS CLINIQUE N°11

Mr DUM... Pierre - 81 ans

Mr DUM... est hospitalisé en Août 1993 pour bilan d'une altération de l'état général.

Dans ses antécédents, on retrouve :

- Prostatectomie pour adénome

### Histoire de la maladie :

Depuis Janvier 1993, notion d'asthénie avec amaigrissement de 3 kgs.

Trois semaines avant sont hospitalisation, apparition de céphalées en casque, devenant insomniantes associées à une hyperesthésie du cuir chevelu. Pas de trouble oculaire, ni de douleur articulaire. Le bilan biologique effectué alors objective un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation à 48 mm à la 1ère heure et un C Réactive Protéine à 78mg/l).

Le patient est alors hospitalisé devant une suspicion d'artérite temporale de Horton.

**Sur le plan clinique :**

- Altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement de 3 kgs
- Apyrexie
- Céphalées pulsatiles en casque, nocturnes et diurnes, insomniantes avec hyperesthésie du cuir chevelu
- Pas de claudication intermittente de la mâchoire. Les artères temporales sont turgescentes, battantes, indolores et non indurées

**Sur le plan biologique :**

- Le bilan biologique est normal excepté la présence d'un syndrome inflammatoire :

Vitesse de sédimentation à 58 mm à la 1ère heure

74 mm à la 2ème heure

C Réactive Protéine à 30,6mg/l

**Bilan étiologique :**

- Doppler des artères temporales : non concluant.
- Consultation ophtalmologique : normale.
- Biopsie artère temporale : artérite temporale de Horton, stade granulomateux.

**Evolution :**

Une corticothérapie par Prednisone à la dose de 0,7mg/kg/jour sera entreprise et entraînera une rapide régression du syndrome inflammatoire et des céphalées.

Mais après 7 jours de traitement, apparition brutale de douleurs épigastriques violentes imputées à la corticothérapie qui sera diminuée plus rapidement que prévue.

Une fibroscopie gastrique sera effectuée montrant une probable oesophagite mycosique et un ulcère gastrique ; avec pratique de biopsies concluant à un adénocarcinome tubulaire moyennement différencié.

Le bilan d'extension sera négatif. Le patient bénéficiera d'une gastrectomie atypique partielle (en Novembre 1993).

Il va présenter brutalement une diminution de l'acuité visuelle de l'oeil gauche nécessitant des bolus de corticoïdes (Solumédrol®: 250mg/jour pendant 3 jours). De ce fait, la corticothérapie orale dont la dégression avait été entreprise sera de nouveau à 0,7mg/kg/jour de Prednisone.

En Avril 1994 : récurrence de la néoplasie au niveau de la petite courbure gastrique nécessitant une gastrectomie des 4/5ème. Le patient est toujours sous corticothérapie pour son artérite temporale (elle devrait être stoppée en Décembre 1994).

**AU TOTAL :**

- Adénocarcinome gastrique
  
- Artérite temporale de Horton
  
- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 1 mois avant
  
- Disparition de la vascularite sous corticoïdes

## CAS CLINIQUE N°12

Mr ROU... Léon - 77 ans

Mr ROU... a pour antécédents :

- AC/FA depuis 3 ans
- Phlébite membre inférieur droit en 1984
- Prostatectomie en 1986

### Histoire de la maladie :

1ère hospitalisation en Septembre 1987 pour poussées hyperthermiques.

Le diagnostic posé est celui d'une endocardite d'Osler malgré l'absence de preuve mais devant les résultats d'un traitement antibiotique d'épreuve qui s'avère efficace. Sur le plan clinique, il existe une hépatosplénomégalie. Sur le plan biologique :

- on retrouve une anémie normocytaire normochrome avec une Hb à 11,8g/100ml et un VGM à 97
- et une neutropénie avec : GB : 3600/mm<sup>3</sup> dont  
945 PNN/mm<sup>3</sup>  
et 1836 lymphocytes/mm<sup>3</sup>

En Octobre 1987 : le patient présente un érysipèle responsable d'une nouvelle poussée hyperthermique.

En Novembre 1987 : un nouveau bilan sanguin montre la persistance de la neutropénie avec des GB à 2000/mm<sup>3</sup>. L'hypothèse d'une hémopathie est soulevée.

En Décembre 1987 : le patient est donc hospitalisé pour bilan de cette neutropénie associée à la splénomégalie. Le bilan hématologique effectué n'est pas en faveur d'une lymphopathie.

En Octobre 1990 : le patient est hospitalisé pour l'apparition de nodules érythémateux.

#### **Sur le plan clinique :**

- Pas d'altération de l'état général
- Présence de nodules érythémateux télangiectasiques évoluant de façon extensive au niveau de la face antérieure du thorax, au niveau du dos ainsi qu'à la partie proximale des membres supérieurs et inférieurs. D'autre part, persistance de la splénomégalie préexistante, et hépatomégalie modérée.

#### **Sur le plan biologique :**

- NFS : Hb : 9,2g/100 ml avec VGM à 100  
GB : 2700/mm<sup>3</sup>  
dont 1053 PNN/mm<sup>3</sup>
- Syndrome inflammatoire :  
Vitesse de sédimentation à 42 mm à la 1ère heure  
C Réactive Protéine à 26mg/l

- Electrophorèse des protides : hyper alpha globulinémie à 15,8g/l
- Bilan virologique : négatif
- Bilan immunologique : normal
- Protéïnurie des 24 heures à 0,105g/24 heures

**Bilan étiologique :**

- Biopsie cutanée (nodules) : lésions typiques de vascularite nécrosante avec hypodermite
- Biopsie ostéo-médullaire : myélodysplasie type AREB. Myélodysplasie avec moëlle riche compte tenu de l'âge du patient associé à des troubles de la maturation de type dyshématopoïèse avec excès de cellules jeunes qui restent encore modérées. Présence d'une myélofibrose débutante.
- Myélogramme :
  - Erythroblastes totaux : 28%
  - Granuleux totaux : 53%
    - dont 15% de myéloblastes
    - et 4% de promyélocytes
- Bilan à la recherche d'une atteinte systémique de la PAN :
  - Electromyogramme : normal
  - Protéïnurie des 24 heures : minime à 0,105g/24 heures
  - Radiographie pulmonaire : normale
  - Echocardiogramme : normal

**Evolution :**

- Régression spectaculaire de la vascularite sous corticothérapie : 1 mg/kg/jour de Prednisone
- Evolution indépendante de l'AREB
- Patient actuellement décédé

**AU TOTAL :**

- AREB
- PAN cutanée
- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 0
- Guérison de la PAN

### **CAS CLINIQUE N°13**

Mme BUIS... Anna - 81 ans

Mme BUIS... est hospitalisée en Décembre 1992 pour apparition de lésions purpuriques des membres inférieurs avec placard nécrotique de la jambe droite.

Dans ses antécédents, on retrouve :

Une HTA traitée par Aldactazine® et Aldomet® depuis 7 ans

#### **Sur le plan clinique :**

- Placard purpurique, nécrotique avec décollement bulleux au niveau du mollet droit
- Purpura nécrotique au niveau des jambes droite et gauche
- Purpura pétéchial
- Pas de notion d'arthralgie
- Apyrexie

#### **Sur le plan biologique :**

- NFS : GR : 4000000/mm<sup>3</sup>  
Hb : 11,7g/100 ml

GB : 8800/mm<sup>3</sup>

dont 4752/mm<sup>3</sup> de PNN

et 2992/mm<sup>3</sup> de lymphocytes

- Plaquettes : 276000/mm<sup>3</sup>

- Syndrôme inflammatoire :

Vitesse de sédimentation : 60 mm à la 1ère heure

84 mm à la 2ème heure

C Réactive Protéine à 30mg/l

### **Bilan étiologique :**

- Bilan sérologique :

- Hépatite B : AgHBs : négatif

AcHBs : négatif

AcHBc : positif avec IgM négatif

- Hépatite A : IgG : positif

IgM : négatif

- Hépatite C : négatif

- Rickettsiose : positif au 1/40ème en IgG

- Chlamydiae : positif au 1/64ème stable au 2ème prélèvement

- Bilan immunologique : normal

- ECBU : normal

- Radiographie des sinus : sans anomalie

- Panoramique dentaire : sans anomalie

- Echographie abdomino-pelvienne : normale

- Marqueurs tumoraux : normaux

- Biopsie d'une lésion purpurique : Vascularite leucocytoclasique

Immunofluorescence cutanée directe :

- décollement bulleux sous épidermique

- très nombreux vaisseaux marqués sur toute la hauteur du prélèvement.

Compatible avec une vascularite.

- Coloscopie totale : Lésion néoplasique semi-circonférentielle à 5cm au-dessus de la valvule du colon droit dont l'étude anatomopathologique montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome lieberkühnien bien différencié, stade B2 d'Astler Coller

### **Evolution :**

- La patiente a bénéficié d'une hémicolectomie droite sans chimiothérapie, ni radiothérapie ultérieures compte tenu de l'âge.

- Régression spontanée de la vascularite.

**AU TOTAL :**

- Adénocarcinome lieberkühnien colique droit
  
- Vascularite leucocytoclasique
  
- Délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie : 0
  
- Evolution indépendante de la vascularite par rapport à la néoplasie.

## *SYNTHESE DE L'ETUDE DES 13 CAS*

### *Tableaux 4 & 5*

Dans notre étude de 13 patients, il y a 9 hommes et 4 femmes, d'âge moyen de 67,5 ans (extrêmes : 46 - 81 ans).

Les néoplasies associées sont 9 hémopathies (2 AREB, 2 Hodgkin, 1 syndrome myéloprolifératif, 1 anémie réfractaire sidéroblastique puis leucémie aigue myéloblastique, 1 leucémie lymphoïde chronique, 1 leucémie à tricholeucocytes, 1 myélodysplasie) et 4 tumeurs solides (2 néoplasies gastriques et 2 néoplasies sigmoïdiennes).

Les vascularites sont : 7 vascularites leucocytoclasiques, 1 périartérite noueuse systémique, 2 périartérites noueuses cutanées et 3 artérites à cellules géantes.

La vascularite apparaît entre 18 mois avant à 60 mois après que le diagnostic de la néoplasie ait été porté.

Il y a 8 cas où la vascularite et la néoplasie apparaissent simultanément, et 2 autres cas où la vascularite apparaît dans la même année que la néoplasie.

Les signes cliniques observés sont les suivants :

- Lésions cutanées (purpura, papules, livédonodules, prurit, urticaire et oedèmes) dans 9 cas sur 13.
- Des arthralgies de rythme inflammatoire dans 2 cas sur 13.
- Des signes neurologiques dans 2 cas sur 13.
- Une hyperthermie dans 4 cas sur 13, et enfin une atteinte rénale dans 2 cas sur 13.
- L'antigène Hbs n'a jamais été retrouvé.
- La recherche d'une cryoglobuline et de complexes immuns circulants a toujours été négative.
- A noter un cas où le dosage des IgA est supérieur à la normale (cas N° 5).

Sur les 13 patients, 7 ont bénéficié d'une corticothérapie. Parmi ces 7 patients, il y a eu régression complète de la vascularite pour 4 d'entre eux (cas N° 6, 8, 11, 12), régression partielle de la vascularite pour 1 d'entre eux (cas N° 1) et échec de la corticothérapie pour 2 d'entre eux (cas N° 4 et 10).

Il faut noter qu'une régression spontanée de la vascularite a existé dans 3 cas (cas N° 3, 9 et 13).

Et enfin, il y a eu 4 cas de régression de la vascularite après le traitement de la néoplasie (cas N° 2, 4, 5 et 10).

Tableau 4

## CARACTERISTIQUES CLINIQUES

	AGE	SEXE	NEOPLASIES	MANIFESTATION DERMATOLOGIQUE DE LA VASCULARITE	MANIFESTATION ARTICULAIRE	MANIFESTATION NEUROLOGIQUE	MANIFESTATION RENALE
1	68	M	Myélodysplasie	Aspect livédoïde des membres inférieurs	Non	Oui	Oui
2	46	M	Hodgkin	Purpura membres supérieurs et tronc	Non	Non	Non
3	48	F	LLC	Vascularite urticarienne	Non	Non	Non
4	65	M	Leucémie à tricholeucocytes	Purpura pétéchial infiltré	Non	Non	Non
5	59	M	Léiomyosarcôme gastrique	Purpura nécrotique	Oui	Non	Non
6	67	M	ARS ---> LAM	0	Oui	Non	Non
7	76	F	Adénocarcinome sigmoïdien	0	Non	Oui	Oui
8	74	F	Syndrôme myéloprolifératif	0	Non	Non	Non
9	68	M	AREB	Purpura distal capillarite	Non	Non	Non
10	68	M	Hodgkin	Papulo-nodules du tronc	Non	Non	Non
11	81	M	Adénocarcinome gastrique	0	Non	Non	Non
12	77	M	AREB	Papules tronc et bras	Non	Non	Non
13	81	F	Adénocarcinome sigmoïde	Purpura pétéchial et nécrotique	Non	Non	Non

Tableau 5

## CARACTERISTIQUES CLINIQUES

AGE	SEXE	NEOPLASIES	MANIFESTATION DE LA VASCULARITE	TYPE DE VASCULARITE	DELAI V/N	EVOLUTION DE LA VASCULARITE	
1	68	M	Myélodysplasie	Aspect lividoïde des membres inférieurs	PAN cutanée	18 mois avant	Evolution favorable sous corticoïdes
2	46	M	Hodgkin	Purpura membres inférieurs et tronc	VL	0	Disparition sous ABVD
3	48	F	LLC	Vascularite urticarienne	VL	60 mois après	Disparition spontanée
4	65	M	Leucémie à tricholeucocytes	Purpura pétechial infiltré	VL	0	Disparition sous Interféron Alpha
5	59	M	Léiomyosarcome gastrique	Purpura nécrotique	VL	0	Guérison après intervention chirurgicale
6	67	M	ARS ---> LAM	Céphalées temporales	ACG	0	Guérison sous corticoïdes
7	76	F	Adénocarcinome sigmoïde	Glomérulonéphrite atteinte digestive	PAN	0	Persistence PAN
8	74	F	Syndrôme myéloprolifératif	Céphalées temporales	ACG	13 mois après	Guérison sous corticoïdes
9	68	M	AREB	Purpura distal capillarite	VL	0	Régression spontanée
10	68	M	Hodgkin	Lésions papulo-nodulaires du tronc	VL	12 mois avant	Régression sous MOPP
11	81	M	Adénocarcinome gastrique	Céphalées temporales	ACG	1 mois avant	Régression sous corticoïdes
12	77	M	AREB	Papules du tronc et des bras	PAN cutanée	0	Régression sous corticoïdes
13	81	F	Adénocarcinome sigmoïde	Purpura pétechial et nécrotique	VL	0	Régression spontanée

**IV - COMMENTAIRES**  
**ET COMPARAISONS**  
**AVEC LA**  
**LITTERATURE**

## **A - FREQUENCE DES VASCULARITES SATELLITES DE NEOPLASIE :**

La survenue d'une vascularite cutanée et / ou systémique est classiquement rapportée à une cause infectieuse ou médicamenteuse.

Sa concomitance avec une affection maligne, qu'elle précède ou non le diagnostic, est plus rare et plutôt mal connue.

Ces affections malignes que l'on associe à des vascularites sont pour la plupart des hémopathies et plus rarement des tumeurs solides [6 ; 31].

Il existe dans la littérature d'une part, des petites séries de vascularite et cancer individualisées chacune d'une dizaine de cas, et d'autre part, des cas isolés. La fréquence des néoplasies au cours des vascularites est difficile à définir de façon exacte.

Elle peut tout de même être évaluée, en reprenant l'étude de séries, dans une fourchette de 3 à 8% [31]. Tableau 6.

Il semble bien que l'on ne puisse écarter l'hypothèse d'une association fortuite entre ces 2 types de pathologies, un lien de causalité semble cependant envisageable dans certaines pathologies ou observations privilégiées, même si son mécanisme en est encore inconnu [6 ; 31 ; 41 ; 86].

Durant le temps de notre étude, de 1981 à 1993, il y a eu 172 vascularites recensées dans le service et la fréquence des néoplasies au cours des vascularites est de 7.53%.

Tableau 6

FREQUENCE DES NEOPLASIES AU COURS DE VASCULARITES

AUTEURS	NOMBRE DE VASCULARITES	TYPE DE VASCULARITES	NOMBRE DE NEOPLASIES	FREQUENCE (%)
SANCHEZ GUERRERO [ 82 ]	222	Vascularites leucocytoclasiques	7 hémopathies 4 tumeurs solides	4,95
GODEAU [ 38 ]	95	PAN	3 hémopathies	3
BONNEFOY [ 7 ]	53	Vascularites leucocytoclasiques	3 Hémopathies 1 tumeur solide	7.50
FAIN [ 31 ]	320	Vascularites leucocytoclasiques PAN	10 Hémopathies 5 tumeurs solides	4.70

## **B - ANALYSE DES DIFFERENTES PATHOLOGIES MALIGNES ASSOCIEES A DES VASCULARITES :**

### *1) Hémopathies :*

Les hémopathies représentent de 3 à 12% des vascularites leucocytoclasiques [7].

La première publication présentant un cas associant une hémopathie et une vascularite a été faite par Dreyfus [28] en 1976 à propos d'une AREB.

Par la suite l'association avec les syndrômes lympho- prolifératifs a semblé être plus fréquente [31 ; 32 ; 89].

Dans le cas de notre étude, les syndrômes myéloprolifératifs prédominent comme c'est le cas dans d'autres séries [6 ; 41].

Parmi toutes les hémopathies, il y en a 2 qui dominent par leur fréquente association avec des vascularites : ce sont les leucémies à tricholeucocytes [6 ; 31 ; 89] et les syndrômes myélodysplasiques en particulier les AREB qui semblent de plus en plus souvent rapportées [6 ; 27 ; 31 ; 40].

#### a) Leucémie à tricholeucocytes :

Dans notre étude, il existe un cas de leucémie à tricholeucocytes.

Parmi les hémopathies, les leucémies à tricholeucocytes ont été fréquemment rapportées depuis 1979 comme associées ou révélées par une vascularite. Cependant, les vascularites sont souvent associées à des surinfections, à des thérapeutiques ou à la splénectomie. La fréquence des vascularites au cours des leucémies à tricholeucocytes varie entre 18% et 19% [31]. Tableau 7.

Tableau 7

FREQUENCE DES VASCULARITES AUX COURS DE LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES

	NOMBRE DE VASCULARITES	NOMBRE LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES	( % )
FARCET [32]	9 Vascularites leucocytoclasiques	50	18
WESTBROOK [89]	7 Vascularites leucocytoclasiques	37	19

Il est toutefois surprenant de voir que dans certaines grandes études, il n'y a pas de cas d'association à la leucémie à tricholeucocytes [6 ; 41].

Dans le cas de notre étude le type histologique est leucocytoclasique ; si l'on reprend les différentes études, il semblerait que les vascularites leucocytoclasiques soient en plus grand nombre que les angéites nécrosantes [31 ; 32 ; 41 ; 89].

Il est même des études où tous les cas étudiés ne sont que des vascularites leucocytoclasiques [32 ; 89].

Le délai de survenue entre la vascularite et la leucémie à tricholeucocytes est variable. Elle peut amener au diagnostic de l'hémopathie, ce qui est le cas dans notre étude. Ceci n'est pas fréquent mais peut atteindre 33% des cas dans certaines études [32].

Dans plus de la moitié des cas, la vascularite survient après le diagnostic de leucémie à tricholeucocytes, avec 51% des cas dans l'année qui suit et dans 55% des cas après la splénectomie [31 ; 32 ; 41].

Ces délais variables vont de 72 mois avant à 120 mois après [31].

Les données cliniques sont variables mais il existe des signes cliniques que l'on retrouve dans de nombreuses observations. Tableau 8.

Les signes prédominants sont la présence de lésions cutanées, d'une hyperthermie et d'arthralgies [31 ; 32 ; 89].

Il faut noter que les arthralgies ne sont pas habituelles dans la leucémie à tricholeucocytes et certains auteurs pensent que ces arthralgies ou encore arthrites peuvent suggérer, quand elles apparaissent une complication à venir telle qu'une vascularite [41 ; 89].

Il faut noter une particularité qui est l'existence d'anévrysme des artères périphériques (radiale, temporale) à côté des classiques microanévrismes de la PAN dans certaines observations [31] .

Dans notre étude, le traitement entrepris a été une corticothérapie qui s'est avérée être un échec ; la vascularite ne disparaissant que sous un traitement par Interféron alfa. Le fait intéressant est que lors de l'arrêt de celui-ci une recrudescence de la vascularite s'est produite, se stabilisant à la reprise du traitement.

En fait, il semblerait que dans la majorité des observations, la corticothérapie seule à la dose de 1mg/kg/jour de Prednisone suffise à faire céder la vascularite [31].

Il existe quelques cas où l'utilisation de drogues cytotoxiques permet la disparition de la vascularite [89].

Il est à noter 2 cas où la vascularite a cédé après splénectomie [89].

La présence de cette vascularite ne semble être un élément pronostic péjoratif. En effet, dans la plupart des observations l'évolution de la vascularite est indépendante de la néoplasie [31].

De plus, la survie actuelle des patients présentant l'association leucémie à tricholeucocytes et vascularite ne diffère pas de celle des patients porteurs d'une

Tableau 8

CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES VASCULARITES OBSERVEES AU COURS DES LEUCEMIES A TRICHOLEUCOCYTES

- SIGNES CUTANES (purpura, papules, nodules sous-cutanés, érythème noueux, érythéma elevatum diutinum)	65%
- HYPERTHERMIE ( en dehors de complications infectieuses)	43%
- MANIFESTATIONS ARTICULAIRES	43%
- NEUROPATHIES PERIPHERIQUES	7%
- MANIFESTATIONS RENALES (hématurie, protéinurie, glomérulonéphrite, infarctus)	8.5 %
- ANEVRYSMES	28%
- ARTERITE TEMPORALE	14%

leucémie à tricholeucocytes seule [32]. L'observation décrite dans notre étude pourrait laisser suggérer que la vascularite est un syndrome paranéoplasique.

Mais la majorité des observations est très différente et l'évolution indépendante de la vascularite par rapport à la leucémie à tricholeucocytes nous amène à penser que dans ces cas précis, la vascularite ne peut être considérée comme un syndrome paranéoplasique vrai [31 ; 32].

Autrefois, la plupart des décès survenait à la suite d'infections (en particulier aux mycobactéries) liées à la leucémie à tricholeucocytes [31 ; 32].

Les mécanismes physiopathologiques proposés dans l'apparition de cette vascularite sont divers mais ne s'opposent pas :

- Tout d'abord le rôle de l'infection en particulier les germes intra-cellulaires (mycobactéries) fréquents dans la leucémie à tricholeucocytes.

Une étude montre que dans un groupe de patients ayant une leucémie à tricholeucocytes, 89% des sujets porteurs d'une association avec une vascularite étaient infectés [32].

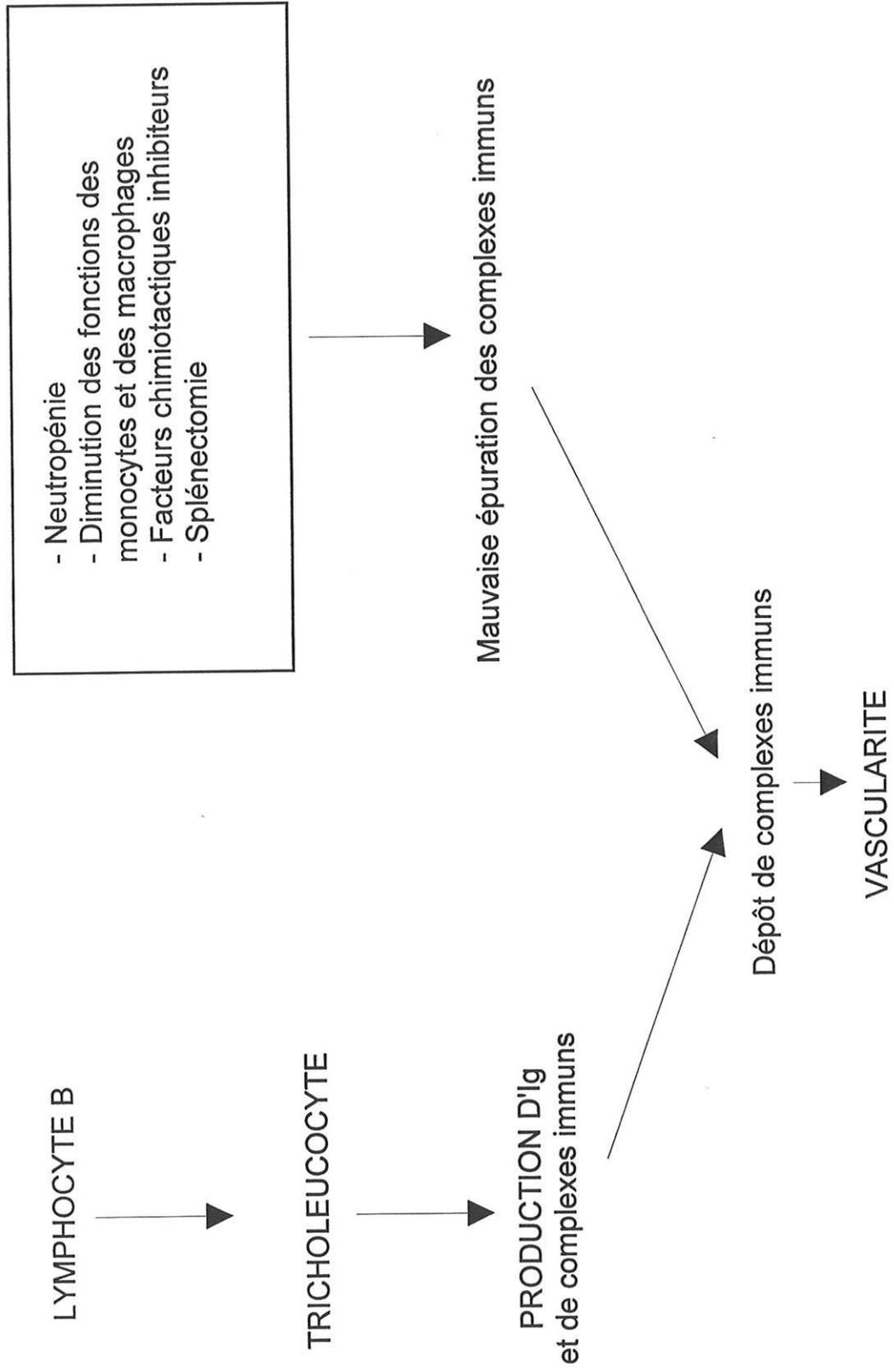
- Comme il s'agit d'une vascularite, on ne peut écarter le rôle des complexes immuns.

Plusieurs phénomènes peuvent entraîner le dépôt de ces complexes immuns : la neutropénie, la diminution des fonctions monocytaires, la présence de facteurs chimiotactiques inhibiteurs, et la splénectomie entraînent une mauvaise élimination des complexes immuns fabriqués par les tricholeucocytes [31 ; 32].

Tableau 9.

Tableau 9

**PATHOGENIE DES VASCULARITES AU COURS DE LEUCEMIES A TRICHOLEUCOCYTES**



- L'action directe des tricholeucocytes contre les parois vasculaires [31 ; 41].

- Le rôle de l'hypergammaglobulinémie entraînant une hyperviscosité.

Il a été constaté que les patients porteurs d'une leucémie à tricholeucocytes et d'une vascularite avaient des taux d'immunoglobulines plus élevés de façon significative que ceux porteurs d'une leucémie à tricholeucocytes seule [32].

#### b) Syndrômes myélodysplasiques :

Dans l'étude que nous présentons, il y a 4 syndrômes myélo-dysplasiques parmi les 9 hémopathies.

Ils se décomposent en 2 AREB, 1 anémie réfractaire sidéroblastique se transformant en leucémie aigue myéloblastique et 1 myélodysplasie.

Les vascularites se répartissent ainsi : 2 PAN cutanées, 1 vascularite leucocytoclasique et 1 artérite à cellules géantes.

A trois reprises, l'apparition de la vascularite et de l'hémopathie est concomittante, alors que dans une observation la vascularite apparaît 18 mois avant que ne soit fait le diagnostic de l'hémopathie. Mais dans ces 4 cas la présence de la vascularite a permis le diagnostic de l'hémopathie.

Dans trois observations, les signes cliniques de la vascularite sont cutanés à type de purpura, de livédo et dans un cas le signe de la vascularite sera la présence de céphalées temporales.

L'évolution des vascularites sera toujours indépendante de celle des hémopathies.

A trois reprises, la vascularite disparaîtra sous corticothérapie alors que dans une observation la régression sera spontanée.

Dans un des cas, il existe une corticodépendance à forte dose et chaque tentative de réduction de la corticothérapie verra réapparaître une accentuation des signes cliniques ; il faut noter que dans ce cas, le syndrome myélodysplasique n'était pas traité. Dans une autre observation, l'association se fait entre une maladie de Horton et une anémie réfractaire sidéroblastique ; la vascularite régressera et guérira sous corticoïdes, mais on peut se poser la question d'un réel lien entre ces deux pathologies du fait de la fréquence de l'artérite temporale chez le sujet âgé.

L'étude de la littérature retrouve une fréquence plus importante de l'association vascularite avec AREB que pour le reste des myélodysplasies [6 ; 27 ; 31 ; 40].  
Tableau 10.

Il semblerait qu'il y ait de plus en plus de cas d'association entre vascularite et AREB [6]. Une raison pour laquelle cette association a été ignorée pendant un certain temps est le fait que chez les patients porteurs d'une myélodysplasie des rashes cutanés peuvent apparaître et sont attribués à l'infiltration sous-cutanée de cellules myéloïdes sans que la preuve soit faite par une biopsie cutanée [40].

Si l'on reprend les cas de la littérature exposés dans le tableau 10, on se rend compte qu'effectivement l'AREB est la myélodysplasie la plus fréquemment associée aux vascularites (16 sur 20) [6 ; 15 ; 24 ; 27 ; 28 ; 31 ; 40 ; 84 ; 88] ; on note 1 cas d'anémie réfractaire sidéroblastique [40], 2 cas d'anémie réfractaire [40] dont 1 en voie de transformation, et 1 cas de leucémie myélomonocytaire [84].

Tableau 10	HEMOPATHIE	VASCULARITE	DELAI VASCULARITE/HEMOPATHIE
FAIN [ 31 ]	AREB AREB AREB AREB	VL VL PAN VL	36 mois avant 0 0 4 mois avant
DREYFUS [ 28 ]	AREB	VL	3 mois avant
DOUTRE [ 27 ]	AREB AREB	VL VL	0 21 mois après
DALAC [ 24 ]	AREB	VL	6 mois après
CARSUZAA [ 15 ]	AREB	VL	21 mois avant
BEYLOT [ 6 ]	AREB AREB AREB	VL VL VL	10 mois après 1 mois avant 16 mois avant
GREEN [ 40 ]	AREB AREB ARS AR en transformation AREB AR	VL VL VL VL VL VL	- - - - - -
WARREN [ 88 ]	AREB	VL	0
SMAIL [ 84 ]	LMMC	Wegener	0

La vascularite est dans la quasi totalité des cas une vascularite leucocyto-clasique (18 sur 20) [6 ; 15 ; 24 ; 27 ; 28 ; 31 ; 40 ; 88], il y a 1 cas de PAN [31], et 1 cas de granulomatose de Wegener [84].

Si l'on observe le délai d'apparition entre les deux pathologies, il est intéressant de constater que la vascularite est le mode de révélation de l'hémopathie dans plusieurs cas [27 ; 31 ; 40 ; 41].

Un fait intéressant est que certains auteurs mentionnent que la vascularite s'amointrit lorsque la fonction médullaire se détériore [41] ; alors que d'autres signalent que lors d'une transformation d'une AREB en leucémie aigue, il existe une poussée de vascularite [31].

Tout ceci nous laisse supposer que ce type d'association n'est pas fortuit, même si la preuve ne peut en être donnée [6 ; 40 ; 41].

D'autre part, certains auteurs ont remarqué que l'évolution de la vascularite et de la myéloplasie ne sont quasiment jamais parallèles, avec une bonne réponse de la vascularite au traitement et l'AREB qui évolue pour son propre compte [6 ; 31 ; 40 ; 41].

Généralement, les lésions de vascularite régressent sous corticothérapie.

c) Hémopathies lymphoïdes : (Tableau 11)

Dans l'étude que nous présentons, il y a 3 hémopathies lymphoïdes. Elles se décomposent en : 2 maladies de Hodgkin et 1 leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Les vascularites sont toutes les 3 leucocytoclasiques.

Le délai d'apparition de la vascularite par rapport à l'hémopathie est très variable : en effet, dans un cas la vascularite apparaît 12 mois avant l'hémopathie dans un second cas, elle apparaît en même temps que l'hémopathie, et permet sa découverte et enfin dans le dernier cas, elle apparaît 60 mois après l'hémopathie.

A deux reprises, les vascularites régresseront sous chimiothérapie alors que pour l'une d'entre elles la corticothérapie était un échec. Dans la troisième observation, la régression des signes de vascularite sera spontanée.

On peut se poser la question de savoir si dans ce cas précis (cas N° 3) il existe réellement un lien de causalité entre les deux pathologies ; en effet, le délai d'apparition est très long et la régression de la vascularite spontanée.

Il semble peu probable que ces deux pathologies soient liées (d'autant plus qu'il n'a pas existé de recrudescence de la LLC lors de l'apparition de la vascularite).

La discussion des deux autres cas s'avère plus difficile, en effet pour le cas N° 10, la vascularite a régressé sous chimiothérapie alors que la corticothérapie avait été inefficace ; l'évolution a été faite d'une stabilité parallèle de l'hémopathie et de la vascularite.

Cette observation pose la question de l'existence d'un lien de causalité entre les deux pathologies.

Tableau 11	HEMOPATHIE	VASCULARITE	DELAI VASCULARITE/NEOPLASIE
LONGCHAMPT [69 ]	L. lymphoblastique Hodgkin Hodgkin	VL VL V. Lymphocytaire	0 0 3 mois après
GREER [ 41 ]	L. non hodgkinien bien différencié L. non hodgkinien peu différencié	VL VL	3 mois avant 25 mois avant
BEYLOT [ 6 ]	Hodgkin LMNH	VL VL	11 ans après 4 ans après
FAIN [ 31 ]	Hodgkin	PAN	8 mois avant
CRANSAC [ 22 ]	Hodgkin Hodgkin	VL VL	0 12 mois avant

Par contre, pour le cas N°2, la vascularite a cédé sous chimiothérapie, mais l'évolution des deux pathologies ne fut pas parallèle car la récurrence de l'hémopathie n'entraînait pas une poussée de vascularite ; il semble donc difficile dans ce cas précis de parler de syndrome paranéoplasique.

Si l'on reprend la littérature, l'association vascularite et lymphômes semble limitée [31 ; 41], avec une prédominance des lymphômes non hodgkiniens [31]. Le premier cas d'association entre une maladie de Hodgkin et une vascularite a été rapporté dans la littérature par Sams en 1968.

Seulement huit cas de vascularites leucocytoclasiques associées à une maladie de Hodgkin ont été rapportés si l'on inclut les deux cas de notre étude qui ont déjà été présentés dans la littérature [22].

Le sex ratio est 1/6 et la moyenne d'âge est de 52,6 ans (extrêmes de 23 à 72 ans).

Les signes cliniques consistent en des rashes maculopapuleux érythémateux (3 cas), un purpura palpable du tronc et/ou des membres inférieurs (2 cas), un livédo réticulaire (1 cas) et des nodules (1 cas).

Un prurit ne fut trouvé seulement qu'à une seule reprise.

Le type de maladie de Hodgkin est variable : type I (2 cas), type III (2 cas), type II (1 cas), type IV (1 cas).

Il faut rapporter un cas de maladie de Hodgkin associé à une PAN récemment publié par Fain [31], deux autres cas avaient été évoqués par Razis en 1959.

Le type histologique de vascularite le plus fréquemment rencontré est la vascularite leucocytoclasique [6 ; 31 ; 41 ; 69].

Tableau 12	HEMOPATHIES	VASCULARITE	DELAI VASCULARITE/NEOPLASIE
FAUTREL [34]	LLC	PAN Cutanée	2 ans après
BASTIN [3]	LLC	PAN	6 mois après
VIVES [ 87 ]	LLC	PAN	6 mois après
LARREGAIN [ 59 ]	LLC	ACG	0
BEYLOT [ 6 ]	LLC	VL	2 mois après
DISDIER [ 25 ]	LLC	ACG	0
SOTTO [86 ]	LLC	ACG	8 ans après

Les délais d'apparition sont très variables ; on se rend compte que la vascularite précède ou succède à l'hémopathie généralement de plusieurs mois, d'où un lien de causalité difficile à établir.

Si l'on considère les séries répertoriées dans le tableau 11, on se rend compte que l'évolution de la vascularite n'est pas parallèle à celle de la néoplasie.

Les cas d'association entre une LLC et une vascularite sont rares dans la littérature (Tableau 12). De ce fait, aucune conclusion précise ne peut être soulevée.

Récemment, trois cas d'association d'une LLC et d'une artérite temporale de Horton ont été décrites [25 ; 59 ; 86].

La maladie de Horton et la LLC sont deux pathologies fréquentes du sujet âgé ; leur association bien que rarement décrite pourrait être fortuite [86].

La seule similitude que l'on peut retrouver dans ces observations est l'efficacité de la corticothérapie à l'égard de la vascularite.

## 2) Tumeurs solides :

Dans notre étude, il y a 4 observations concernant ce type d'association. Il s'agit de 2 néoplasies gastriques (adénocarcinome et léiomyosarcome) et 2 néoplasies sigmoïdiennes (2 adénocarcinomes).

La vascularite est sur le plan histologique, leucocytoclasique dans 2 des cas, est une PAN dans un cas et enfin est une artérite à cellules géantes dans le dernier cas.

Dans trois observations, la vascularite permet de découvrir la néoplasie.

Dans le 4ème cas; c'est le traitement entrepris sur la vascularite qui permet de révéler la néoplasie.

Sur le plan clinique les manifestations de la vascularite sont diverses, du fait de la diversité des vascularites.

Dans deux cas, on retrouve des signes dermatologiques à type de purpura nécrotique et pétechial ; dans la 3ème observation, il s'agit de myalgies, d'atteinte digestive et de glomérulonéphrite et enfin dans le 4ème cas, il s'agit de céphalées temporales.

L'évolution de la vascularite est très différente dans les quatre observations.

En effet, dans un cas les signes de vascularite disparaîtront spontanément (cas n°13) ; dans un 2ème cas, la corticothérapie entreprise entrainera la disparition des signes (cas n° 11). Dans une observation, les signes de vascularite vont disparaître secondairement à la résection de la néoplasie associée (cas n°5) ; alors que dans le dernier cas étudié la vascularite persistera malgré un traitement chirurgical de la néoplasie (cas n° 7) en sachant que celle-ci avait métastasé, ce qui peut expliquer la persistance de la vascularite.

Dans la littérature, les observations de vascularite associées à des tumeurs solides sont moins fréquentes que celles d'association entre vascularites et hémopathies [31].

Si l'on reprend les différentes études (tableau 13), on se rend compte que les tumeurs les plus souvent associées aux vascularites sont les néoplasies bronchopulmonaires [31].

Sur les 33 cas d'association entre une vascularite et une tumeur solide, 10 sont des néoplasies bronchopulmonaires [11 ; 31 ; 38 ; 55 ; 74 ; 78 ; 79 ; 80], 4 coliques [13 ; 38 ; 47 ; 58], 6 rénales [1 ; 14 ; 16 ; 50], 2 oesophagiennes [20 ; 82], 1 tumeur carcinoïde du grêle [31] , 1 hépatome [7] , 1 phéochromocytome [57], 1 mélanôme [23], 1 néoplasie prostatique [35], 1 tumeur papillaire vésicale [31], 1 thymôme [ 30 ] , et 3 néoplasies mammaires [ 80 ; 82 ] .

La vascularite est une PAN dans 7 cas, une vascularite répondant aux critères de vascularite leucocytoclasique dans 16 cas, un purpura rhumatoïde dans 5 cas, un syndrome de Churg et Strauss dans 1 cas, une granulomatose de Wegener dans 1 cas, et enfin une artérite à cellules géantes dans 1 cas.

Le délai d'apparition de la vascularite par rapport à la néoplasie varie de 25 mois avant et 17 ans après. Si l'on reprend l'étude de la littérature, il semblerait qu'environ dans un tiers des observations, les deux affections soient concomitantes.

Ceci suggère un lien de causalité entre les deux pathologies [14] . Dans un certain nombre de cas, l'apparition de la vascularite amène à la découverte de la

Tableau 13	VASCULARITES	NEOPLASIES	DELAI VASCULARITE/NEOPLASIE
GODEAU [38]	PAN	Bronches	- 9 mois
JULIEN [55]	PAN	Adénocarcinôme rectum	0
HAAS [47]	PAN	Bronches	- 25 mois
CUPPS [23]	PAN	Adénocarcinôme côlon	- 3 mois
CALLEN [13]	CHURG & STRAUSS	Mélanôme	0
CAIRNS [11]	VL	Adénocarcinôme côlon	- 3 mois
MAURICE [74]	PR	Bronches	- 9 mois
GARCIAS [35]	PR	Bronches	0
PFITZENMEYER [79]	PR	Bronches	+ 1 mois
HOAG [50]	PR	Prostate	- 6 mois
ANDRAS [1]	PR	Bronches	Diagnostic : néoplasie à l'autopsie
CASTANET [14]	VL	Rein	Diagnostic : néoplasie à l'autopsie
BONNEFOY [7]	ACG	Rein	-
KULP-SHORTEN [57]	VL	Rein	0
PLOUVIER [80]	VL	Rein	0
CARSUZAA [16]	-	Hépatôme	-
FAIN [31]	-	Phéochromocytôme	-
WEGENER	VL	Adénocarcinôme mammaire	0
PETRI [78]	VL	Adénocarcinôme bronchique	- 2 mois
EMRI [30]	VL	Adénocarcinôme rein	0
COLLANTES [20]	PAN	Tumeur carcinoïde du grêle	0
SANCHEZ [82]	PAN	Adénocarcinôme bronchique	- 2 mois
GUERRERO	PAN	Tumeurs papillaires vésicales	+ 48 mois
KURZROCK [58]	VL	Carcinôme épidermoïde bronchique	- 12 mois
	V Lymphocytaire	Adénocarcinome pulmonaire	0
	VL	Thymôme	0
	VL	Carcinôme épidermoïde oesophage	0
	VL	Adénocarcinome oesophage	17 ans après
	VL	Adénocarcinome sein	7 ans après
	VL	Adénocarcinome sein	14 ans après
	VL	Carcinome épidermoïde cordes vocales	10 mois après
	VL	Adénocarcinome sigmoïdien	

tumeur à laquelle elle est associée [13 ; 14 ; 16 ; 23 ; 50 ; 80 ; 82], et dans les quatre cas de notre étude.

De ce fait, il semble primordial de rechercher une néoplasie encore asymptomatique lors de la survenue d'une vascularite [14 ; 23]. Pour certains auteurs quand le délai d'apparition est court ou quand l'apparition est concomittente l'hypothèse d'une association fortuite est peu probable [14 ; 16 ; 23 ; 80].

Pour que les vascularites soient qualifiées de syndrômes paranéoplasiques, il faut également que l'évolution des deux pathologies associées soient parallèles.

Il est des cas où la résection de la tumeur solide a entraîné la régression des signes de vascularite [13 ; 14 ; 16 ; 82].

Par ailleurs le traitement repose sur la corticothérapie ou encore sur les immunosuppresseurs ; bien que certains auteurs pensent que ceux-ci devraient être utilisés avec prudence du fait de la diminution de la "surveillance" immune contre la malignité [23 ; 41].

Le cas d'association d'une tumeur solide à une vascularite met en jeu une large variété de type cellulaire ou de localisations. Et il n'y a pas de relation bien définie entre une malignité spécifique avec une vascularite [13].

## **C - COMPARAISONS DE NOTRE ETUDE ET DES GRANDES SERIES DE LA LITTERATURE :**

L'association vascularite/néoplasie est de plus en plus décrite et de nombreuses séries sont publiées traitant de celle-ci.

L'étude des quelques séries publiées les plus récentes en les comparant à la nôtre va nous permettre d'essayer de faire ressortir les points essentiels d'une telle association et d'évaluer si une vascularite concomittente d'une néoplasie a des caractéristiques propres.

Deux questions se posent :

1) Ces vascularites ont-elles des caractères cliniques, biologiques ou encore évolutifs propres ?

Ceci ayant comme intérêt de savoir quand il faut rechercher un cancer et si une vascularite peut permettre de découvrir une néoplasie précocément.

2) Comment faut-il traiter ces vascularites ?

Est-ce que le traitement de l'hémopathie ou de la tumeur solide fait régresser la vascularite ?

Si le cancer est au-dessus de toute ressource, comment faut-il améliorer la vascularite ? Se pose alors le cas de l'efficacité des corticoïdes ou des immunosuppresseurs.

Depuis 1988, quatre études ont été publiées :

- deux ne concernent que des associations vascularite - hémopathie (Greer[41] en 1988 à propos de 13 observations ; Beylot [6] en 1989 à propos de 12 observations)
- les deux autres rapportent des observations vascularite - néoplasie, que la néoplasie soit une hémopathie ou une tumeur solide (Sanchez Guerrero[82] en 1990 à propos de 11 observations ; Fain [31] en 1991 à propos de 14 observations).

Pour être complet, il faut citer l'étude de Kurzrock [58], qui recense exclusivement les associations vascularite - tumeur solide dans la littérature.

Tout d'abord, si l'on compare ces séries à la nôtre, on remarque qu'elles ne comportent pas d'artérite à cellules géantes (à l'exception de celle de Fain), alors que la nôtre en compte trois cas.

Ces associations entre néoplasie et artérite à cellules géantes sont peu fréquentes; on peut suggérer qu'elles sont volontairement écartées du fait de la fréquence de ces deux types de pathologies chez les personnes âgées dont une association est probablement fortuite.

Si l'on considère l'**aspect clinique** de ces vascularites :

dans ces quatre grandes séries et dans la revue de la littérature, la vascularite leucocytoclasique est la forme histologique la plus fréquente, que ce soit au cours des hémopathies ou des tumeurs solides.

C'est également le cas dans notre étude (7 cas).

Ceci ne peut constituer une caractéristique propre de la vascularite paranéoplasique, car de nombreuses observations relatent des associations avec des PAN, des purpura d'Henoch-Schönlein, des syndrômes de Churg et Strauss, peu avec des granulomatoses de Wegener ou encore avec des artérites à cellules géantes.

En outre, il n'y a pas de corrélation entre le type de vascularite et le type de la malignité.

Donc il ne semble pas y avoir de type de vascularite évocateur de cancer.

Notre série comporte 9 cas dans lesquels il existe des signes cutanés (cas n° 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 13), alors qu'elle ne recense que 7 vascularites leucocytoclasiques, cela vient du fait de la présence de 2 PAN cutanées.

L'étude de Greer comporte 13 cas dans lesquels les signes cutanés sont présents, celle de Fain 12 cas, celle de Beylot 12 cas et enfin celle de Sanchez Guerrero 9 cas.

La fréquence moyenne des cinq séries concernant la présence de signes cutanés est donc de 87,34% avec des extrêmes allant de 69,2% (notre série) à 100% (Greer et Beylot).

La moindre fréquence de notre étude s'explique par le fait qu'il existe 3 artérites à cellules géantes d'une part, et d'autre part, par la présence d'une PAN purement systémique.

Ces lésions cutanées apparaissent avec une même fréquence que la néoplasie soit une hémopathie ou une tumeur solide.

Les autres signes cliniques sont des signes articulaires dans deux de nos observations (cas n° 5 et 6) chez 8 patients dans l'étude de Fain ; 3 patients dans l'étude de Greer et 4 dans celle de Beylot.

Dans notre étude un cas correspond à une hémopathie, l'autre à une tumeur solide. Dans l'étude de Fain, les arthralgies sont le plus souvent associées à une hémopathie.

Des signes neurologiques sont présents dans 2 cas de notre étude (cas n° 1 et 7), dans 4 cas de celle de Fain et dans 1 cas dans celle de Beylot.

On constate donc que les signes et symptômes dans les vascularites chez des patients ayant un cancer sont similaires à ceux rencontrés chez des patients avec vascularite non associée à une malignité.

L'étude de la **biologie** n'apporte pas, semble-t-il, d'éléments spécifiques de la vascularite satellite de néoplasie, au travers de l'étude des cinq séries.

Un syndrome inflammatoire est présent dans la majorité des cas (11 cas sur 13 dans notre étude ; 8 cas sur 12 dans celle de Beylot et 7 cas sur 14 dans celle de Fain). La présence d'un syndrome inflammatoire n'est pas spécifique et l'on sait qu'il peut être retrouvé chez des patients porteurs de néoplasie seule.

Le bilan immunologique est toujours négatif dans notre étude ; on retrouve à une reprise la présence de FAN dans l'étude de Fain ; la présence de cryoglobulines dans un cas de la série de Beylot ; la présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires à deux reprises dans l'étude de Sanchez Guerrero et enfin deux cas de cryoglobulines et un cas de facteur rhumatoïde sont retrouvés dans l'étude de Greer.

Il semble donc que la vascularite associée à une néoplasie n'entraîne pas de désordres biologiques particuliers qui pourraient nous permettre de la différencier.

Si l'on considère le **délai d'apparition** entre la vascularite et la néoplasie, il semble difficile d'en tirer des conclusions.

En effet, si l'on reprend notre étude, la vascularite précède la néoplasie dans 9 de nos observations (cas n° 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13) ; dans 4 cas sur 12 de la série de Beylot ; dans 3 cas sur 14 dans celle de Fain ; dans 10 cas sur 13 dans celle de Greer et enfin dans 2 cas sur 11 dans celle de Sanchez Guerrero.

La fréquence avec laquelle la vascularite apparaît avant ou simultanément avec la néoplasie est de 43,7% sur la moyenne des cinq séries ; avec des extrêmes allant de 18,2% pour Sanchez Guerrero à 76,9% pour Greer.

Bien que dans 10 cas chez Greer la vascularite précède la néoplasie, ce n'est que dans 4 cas que le diagnostic sera précoce et dans les 6 autres cas, le diagnostic de cancer sera réalisé très longtemps après l'évolution de la vascularite.

Dans l'étude de Sanchez Guerrero dans plus de la moitié des cas exposés, la vascularite apparaît après le diagnostic de néoplasie avec, parfois, des délais très longs (jusqu'à 17 ans), ce qui pose le problème d'une association fortuite.

Notre série paraît plus homogène, exceptée pour un cas (cas n° 3), dans lequel la vascularite apparaît 60 mois après l'hémopathie.

Il n'y a pas de néoplasie particulière, qu'elle soit une hémopathie ou une tumeur solide, pour laquelle le délai d'apparition de la vascularite soit spécifique.

Les **néoplasies** le plus souvent en cause dans toutes les études sont les hémopathies.

Les études de Greer et de Beylot ne font référence qu'à des hémopathies.

Si l'on compare les études de Fain et de Sanchez Guerrero à la nôtre, on retrouve une fréquence des tumeurs solides de l'ordre de 31,9% et une fréquence de 68,1% d'hémopathies.

Au travers de la littérature, il ressort que les tumeurs solides les plus souvent associées aux vascularites sont des néoplasies broncho-pulmonaires.

Notre étude ne comporte que des néoplasies digestives ; à savoir 2 gastriques et 2 sigmoïdiennes.

Il faut noter la présence d'un léiomyosarcome gastrique qui est une tumeur solide pour laquelle l'association avec une vascularite n'a encore jamais été décrite.

La série de Fain fait ressortir une tumeur carcinoïde du grêle, un schwannome du grêle, un adénocarcinome d'origine inconnue (probablement pulmonaire), un carcinome de la vessie et un carcinome épidermoïde bronchique.

Celle de Sanchez Guerrero présente 2 cas de néoplasies mammaires, 1 cas de carcinome épidermoïde des cordes vocales et un carcinome à petites cellules de l'oesophage.

Comme on peut le constater les trois séries impliquent toutes les sortes de tumeurs solides.

Il faut noter les 2 cas de tumeurs mammaires de la série de Sanchez Guerrero, ainsi que la tumeur de la corde vocale qui sont des néoplasies très peu fréquemment associées aux vascularites. Dans son étude, il est intéressant de noter que les tumeurs mammaires représentent 18% des néoplasies, et 50% des tumeurs solides.

Les hémopathies les plus fréquemment associées aux vascularites sont les leucémies à tricholeucocytes, suivent les AREB qui sont de plus en plus décrites.

Dans notre étude, il y a 2 AREB (22,25%), 1 anémie réfractaire sidérolastique se transformant en leucémie aigüe myéloblastique (11,1%), 2 maladies de Hodgkin (22,25%), 1 leucémie à tricholeucocytes (11,1%), 1 leucémie lymphoïde chronique (11,1%), 1 myélodysplasie (11,1%) et 1 syndrome myéloprolifératif (11,1%).

La série de Fain comporte 4 anémies réfractaires (40%), 3 myélômes (30%), 1 leucémie à tricholeucocytes (10%), 1 hémopathie myéloïde se transformant en leucémie aigüe myéloblastique (10%) et 1 maladie de Hodgkin (10%).

La série de Beylot comporte 2 AREB (16,7%), 1 anémie réfractaire sidéroblastique (8,33%), 1 splénomégalie myéloïde (8,33%), 1 leucémie aigüe myéloblastique (8,33%), 1 polyglobulie de Vaquez (8,33%), 1 sarcome granulocytaire (8,33%), 1 leucémie aigüe lymphoblastique (8,33%), 1 leucémie lymphoïde chronique (8,33%), 1 maladie de Hodgkin (8,33%), 1 lymphôme malin non hodgkinien (8,33%) et 1 lymphadénopathie angio-immunoblastique (8,33%).

Enfin, celle de Sanchez Guerrero comporte 3 lymphômes non hodgkiniens (42,85%), 1 leucémie myéloïde chronique (14,28%), 1 thrombocytémie essentielle (14,28%), 1 leucémie aigüe myéloblastique (14,28%) et 1 myélofibrose (14,28%).

Si l'on compare ces cinq séries, on est frappé de voir que seules deux séries contiennent des leucémies à tricholeucocytes ; celle de Fain et la nôtre.

D'autre part, les anémies réfractaires sont les hémopathies en plus grand nombre dans trois des séries (Fain, Beylot et la nôtre), et l'on peut supposer que les quatre leucémies aigües myéloblastiques dans la série de Greer sont des anémies réfractaires qui ont subi une acutisation.

Dans toutes les séries, les hémopathies myéloïdes sont plus fréquentes que les lymphoïdes.

Dans notre série, il existe 2 cas de maladie de Hodgkin associée à une vascularite leucocytoclasique ; association qui est très peu fréquente.

Devant la variété de tumeurs solides et d'hémopathies retrouvées dans ces cinq séries, il est impossible d'associer une vascularite à une néoplasie précise. Pourtant, on sait que certaines hémopathies ou tumeurs solides sont plus fréquemment associées aux vascularites que les autres, mais après l'étude de ces cinq séries, il semble évident qu'une vascularite doit faire rechercher une néoplasie quelle que soit son origine.

Considérons l'évolution de la vascularite par rapport à celle de la néoplasie.

Dans notre étude, il y a 3 cas (cas n° 3, 9 et 13), dans lesquels la vascularite disparaît spontanément ; 4 cas (cas n° 6, 8, 11 et 12) dans lesquels elle régresse sous corticothérapie (sans récurrence après l'arrêt de celle-ci) et enfin 5 cas où la vascularite régresse grâce au traitement de la néoplasie (cas n° 2, 4, 5, 7 et 10) ; mais l'évolution de la vascularite n'en est pas pour autant parallèle à celle de la malignité dans 3 de ces 5 cas ; car lors de la rechute de la néoplasie il n'y a pas de récurrence de la vascularite.

Enfin, il faut noter un cas (cas n° 1) pour lequel la vascularite nécessite de fortes doses de corticoïdes, avec récurrence à chaque tentative de réduction du traitement ; mais dans ce cas précis la néoplasie n'est pas traitée.

L'étude de Beylot retrouve 4 cas au cours desquels l'évolution de la vascularite a été parallèle à celle de la néoplasie. Dans les autres cas, la vascularite a évolué indépendamment de l'hémopathie et n'a pas eu un effet pronostic néfaste.

Dans l'étude de Fain, 10 cas sur 14 ont vu leur vascularite disparaître sous corticothérapie ; et 3 cas sur 14 ont eu une évolution parallèle des deux pathologies.

L'étude de Sanchez Guerrero expose 2 cas dans lesquels la vascularite a régressé sous corticothérapie ; 2 patients ont bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs (mais le résultat sur la vascularite n'est pas précisé) ; un cas a vu sa vascularite régresser sous traitement de la malignité.

Si l'on compare ces études, il semble bien que dans la majorité des cas, l'évolution des deux pathologies soit indépendante et que la vascularite n'intervienne pas comme un facteur pronostic défavorable.

Comment traiter ces vascularites ?

Si l'on s'intéresse à l'efficacité du traitement anti-néoplasique sur la vascularite satellite : on retrouve 38,46% de résultats positifs dans notre étude, 25% dans l'étude de Beylot, 9,09% dans l'étude de Sanchez Guerrero, 21,42% dans l'étude de Fain. Greer ne précise pas les résultats obtenus grâce à un tel traitement.

Si l'on considère la fréquence moyenne de ces séries, elle est de 23,5% de résultats positifs à propos du traitement anti-néoplasique sur les vascularites associées aux malignités.

La corticothérapie a été efficace sur la vascularite dans 30,76% des cas de notre étude, dans 71,42% des cas de l'étude Fain, dans 53,84% des cas de l'étude Greer, dans 16,6% des cas de l'étude de Beylot et 18,8% des cas de l'étude de Sanchez Guerrero. La moyenne des cinq séries étant de 38,16%.

Sanchez Guerrero a utilisé des immunosuppresseurs à deux reprises mais le résultat obtenu n'est pas précisé.

Par contre Beylot signale deux résultats positifs sur la vascularite avec des immunosuppresseurs.

Il paraît donc difficile d'établir une règle thérapeutique à partir de ces résultats.

La corticothérapie semble être le traitement ayant la meilleure efficacité sur ces vascularites.

Mais il ne faut pas ignorer les résultats obtenus par les traitements anti-néoplasiques (qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux) dans certaines observations.

Une conclusion sur l'efficacité des immunosuppresseurs semble difficile à établir car ils ont peu été utilisés sur ce type de vascularite.

Le problème du traitement de ces vascularites persistera tant que leur physiopathologie ne sera pas entièrement élucidée.

**V - CONCLUSION**

Les vascularites satellites des néoplasies sont peu fréquentes et leur physiopathologie reste encore incertaine, malgré les théories exposées qui ne sont pas pleinement concluantes.

Au travers de cette série de treize observations et de la littérature, il est difficile d'employer le terme de vascularite paranéoplasique à proprement parlé.

Cependant, dans certaines observations, on ne peut écarter un lien de causalité entre la vascularite et la néoplasie à laquelle elle est associée.

Ces vascularites satellites de néoplasies ne présentent pas de signes distinctifs propres qui nous permettraient de suspecter une malignité quand elles apparaissent.

Certes, la vascularite sous-cutanée est la forme la plus fréquente lors des associations vascularites - cancers ; c'est également vrai pour les vascularites non associées aux néoplasies.

Bien que la vascularite apparaisse avant le diagnostic de néoplasie dans un certain nombre d'observations, ce n'est pas pour autant qu'elle permette de découvrir la malignité sous-jacente.

L'évolutivité de la vascularite par rapport à la néoplasie est rarement parallèle ; il est donc difficile de parler de caractère paranéoplasique.

Comme nous l'avons déjà mentionné, les vascularites peuvent être associées à des hémopathies comme à des tumeurs solides. Il ne transparaît pas d'association privilégiée entre une vascularite et une tumeur solide particulière ; par contre les leucémies à tricholeucocytes et les AREB sont les hémopathies les plus souvent associées aux vascularites.

Une vascularite mal typée, d'autant qu'elle atteint la peau et qu'elle n'a pas d'étiologie propre, doit nous faire évoquer le diagnostic de néoplasie sous-jacente et nous oblige à une surveillance approfondie en sachant que les hémopathies sont au premier rang des associations vascularites - cancers.

**BIBLIOGRAPHIE**

1- ANDRASCH R.H. ;BARDANA E.J. ;PORTER J.M. ;PIROFSKY B.:  
Digital ischemia and gangrene preceding renal neoplasm . An association  
with sarcomatoid adenocarcinoma of the kidney.  
*Arch. Intern.Med.*1976;136:486-488.

2-AREND W.P. ;MICHEL B.A. ;BLOCH D.A. ;HUNDER G.G. ;CALABRESE  
L.H. :  
The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification  
of Takayasu arteritis.  
*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1129-1134.

3-BASTIN R. ;CHRISTOL D. ;KERNBAUM S. ;FROTTIER J. AZIZI P.:  
Leucémie lymphoïde chronique suivie d'une périartérite noueuse.  
*Ann. Méd. Interne* 1973;124:119-125.

4-BENK V. ;FEUILLADE F. ;BRUN B. :  
Vascularite cutanée du membre supérieur révélatrice d'un cancer mammaire.  
*La Nouvelle Presse Médicale* 1989 ;18:13.

5-BENTASA-PESSAYRE M. ;DELZANT G. :  
Les vascularites. Etude immunologique, anatomo-clinique et thérapeutique.  
*La Nouvelle Presse Médicale* 1981 ;10:2503-2507.

6-BEYLOT J. ;MALOU M. ;DOUTRE M.S. ;BEYLOT C. ;BROUSTET C. :  
Vascularites leucocytoclasiques et hémopathies malignes (12 observations).  
*Revue de Médecine Interne* 1989;10:509-514.

7-BONNEFOY M. ;CLAUDY A.L. :  
Etude prospective de facteurs associés aux vascularites leucocytoclasiques.  
*Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1988;115:27-32.

8-BUNN P.A. Jr ;RIDWAY E. C. :  
Paraneoplastic syndromes.  
*Cancer: Principles and practice of Oncology. Fourth edition .*  
*Chapter 57 :2026-2027.*  
Edited by Vincent T. De Vita Jr.  
J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1993

**9-CACOUB P. ;LUNEL-FABIANI F. ;LE THI HUONG DU:**

Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection.

*Ann. Intern. Med.* 1992; 116:605.

**10-CACOUB P. ;PIETTE J.C. ;VEYSSIER C. ;WECHSLER B. ;GODEAU P. :**

Traitement des vascularites systémiques.

*Rev. Méd. Interne* 1994 ;15:62-71.

**11-CAIRNS S.A. ;MALLICK N.P. ;LAWLER W. ;WILLIAMS G. :**

Squamous cell carcinoma of bronchus presenting with Henoch-Schölein purpura.

*Br. Med. J.* 1978 ;12:474-475.

**12-CALABRESE L.H. ;MICHEL B.A. ;BLOCH D.A. ;AREND W.P. and al. :**  
The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1108-1113.

**13-CALLEN J.P. :**

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient with an adenocarcinoma of the colon.

*J. Rheumatol.* 1987 ;14:386-389.

**14-CASTANET J. ;LACOUR J.P. ;PERRIN C. ;VITETTA A. ;ORTONNE J.P. :**

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and renal cancer : two cases.

*Am. J. Med.* 1993 ;94:104-108.

**15-CARSUZAA F. ;PIERRE C. ;JAUBERT D. ;HAUTEVILLE D. ;  
ARNOUX D. :**

Les manifestations de deux observations. Revue de la littérature.

*Sem. Hôp. Paris* 1990 ;66:77-83.

**16-CARSUZAA F. ;HOUDELETTE P. ;ARNOUX D. :**

Vascularite urticarienne révélant un adénocancer rénal. Syndrome paranéoplasique?

*La Presse Médicale* 1992 ;21:1175.

**17-CHRISTIAN C.L. ;SERGENT J.S. :**

Vasculitis syndromes: clinical and experimental models.

*Am. J. Med.* 1976 ;61:385-391.

**18-CLAUDY A.L. :**

Physiopathologie des vascularites cutanées.

*La Presse Médicale* 1992 ;21:881-882.

**19-COHEN TERVAERT J.W. ;GOLDSCHMEDING R. ;ELEMA J.D. ;  
LIMBURG P.C. and al. :**

Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1264-1271.

**20-COLLANTES ESTEVEZ E. ;CISNAL DEL MAZO A. ;GONZALES J. :**  
Polyarthrite, vascularite et cancer de l'oesophage. A propos d'une nouvelle observation.

*Rev. Rhum.* 1989 ;56:5.

**21-COLLET E. ;DALAC S. ;CAILLOT D. ;CHAVANET P. ;BEER F. ;  
LAMBERT D. :**

Vascularite paranéoplasique et myélome multiple.

*La Presse Médicale* 1990 ;19:1105.

**22-CRANSAC M. ;VIDAL E. ;LIOZON E. ;LAVIGNAC C. ;  
REMENIERAS L. ;BORDESSOULE D. :**

Hodgkin's disease revealed by cutaneous vasculitis : two cases.

*Eur. J. Haematol.* 1993 ;50:53-54.

**23-CUPPS T.R. ;FAUCI A.S. :**

Neoplasm and vasculitis: a case report.

*Arthritis Rheum.* 1982 ;25:475-477.

**24-DALAC S. ;SOLARY E. ;CAILLOT D. ;GUY H. ;PIARD F. ;LAMBERT  
D. ;**

Vascularite nécrosante cutanée révélant l'acutisation d'une myélodysplasie.

*Ann. Dermatol. Vénérolog.* 1987 ;114:1478-1480.

**25-DISDIER P. ;HARLE J.R. ;COSTELLO R. ;FIGARELLA-BRANGER D. ;  
HORSCHOWSKI N. ;WEILLER P.J. :**

Maladie de Horton et leucémie lymphoïde chronique.

*Rev. Med. Interne* 1992 ;13:472.

**26-DORSEY J.K. ;PENICK G.D. :**

The association of hairy cell leukemia with unusual immunologic disorders.

*Arch. Intern. Med.* 1982 ;142:902-903.

**27-DOUTRE S. ;BEYLOT C. ;BEYLOT J. ;COUROUGE-DORCIER D. ;  
REIFFERS J. ;BROUSTET A. ;BIOULAC-SAGE P. :**

Anémie réfractaire avec excès de blastes et vascularite cutanée.

*Ann. Dermatol. Venereol.* 1987 ;114:97-100.

**28-DREYFUS B. ;VERNANT J.P. ;WESCHLER J. ;DE PROST Y. ;  
REYES F. ;SOBEL A. ;ROCHANT H. ;GALACTEROS F. et FARCET J.P. :**

Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes et vascularite cutanée.

*Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1981 ;23:115-121.

**29-ELKON K.B. ;HUGHES G.R.V. ;CATOVSKY D. ;CLAUVEL J.P. ;  
DUMONT J. ;SELIGMANN M. ;TANNENBAUM H. ;ESDAILE J. :**

Hairy-cell leukemia with polyarteritis nodosa.

*Lancet* 1979 ;2:280-282.

**30-EMRI S. ;BARIS B. ;KALYONCU F. ;COPUR A.S. ;SAHIN A.A. ;  
BARIS Y.I. :**

Thymoma associated with leucopenia hypergammaglobulinemia and leucocytoclastic vasculitis.

*European Journal of Internal Medicine* 1991 ;2:9-11.

**31-FAIN O. ;GUILLEVIN L. ;KAPLAN G. ;SICARD D. ;LEMAIRE V. ;  
GODEAU P. ;KAHN M.F. :**

Vascularites et néoplasies .Quatorzes observations.

*Ann. Med. Interne* 1991 ;142:486-504.

**32-FARCET J.P. ;WESCHLER J. ;WIRQUIN V. ;DIVINE M. ;REYES F. :**  
Vasculitis in hairy-cell leukemia.

*Arch. Intern. Med.* 1987 ;147:660-664.

**33-FAUCI A. S. :**

The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations.

*Ann. Intern. Med.* 1978 ;89:660-676.

**34-FAUTREL B. ;CHERIN P. ;TERTIAN G. ;BRIVET F. ;NAVEAU S. ;  
SEDEL D. ;DELFRAISSY J.F. :**

Leucémie lymphoïde chronique, léiomyoblastome, vascularite thrombosante et anticorps anticardiopline: à propos d'un cas.

*Rev. Méd. Interne* 1993 ;14:171-173.

**35-GARCIAS V.A. ;HERR H.W. :**

Henoch-Schönlein purpura associated with cancer of prostate .

*Urology* 1982 ;19:155-158.

**36-GASKIN G. ;PUSEY C. :**

Immunology of systemic vasculitis.

*Ann. Med. Interne* 1992 ;143:57-62.

**37-GHERARDI R.K. ;AMIEL H. ;MARTIN-MONDIERE C. ;VIARD J.P. ;  
SALAMA J. ;DELAPORTE P. :**

Solitary plasmocytoma of the skull revealed by a monoheurtis multiplex associated with immune complex vasculitis.

*Arthritis Rheum.* 1989 ;32:1470-1472.

**38-GODEAU P. ;HERREMAN G. ;LANOE R. ;LECHARPENTIER Y. ;  
AJEBO M. :**

Périartérite noueuse et cancer. A propos de deux observations.

*Sem. Hôp. Paris* 1975 ;40:2415-2418.

**39-GOEDERT J.J. ;NEEFE J.R. ;SMITH F.S. ;STAHL N.I. ;JAFFE E.S. ;  
FAUCI A.S. :**

Polyarteritis nodosa, hairy cell leukemia and splenosis.

*Am. J. Med.* 1981 ;71:323-326.

**40-GREEN A.R. ;SHUTTLEWORTH D. ;BOWEN D.T. ;BENTLEY D.P. :**

Case reports .Cutaneous vasculitis in patients with myelodysplasia.

*Br. J. Haematol.* 1990 ;74:364-370.

**41-GREER J.M ;LONGLY S. ;EDWARDS L. ;ELFENBEIN G. ;PANUSH R. :**  
Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and  
litterature review.

*Medicine 1988 ;67:220-230.*

**42-GUILLEVIN L. ;KARAMBINIS A. ;BLETRY O. ;HILLION D. ;DELRIEU  
F. ;MENKES C. ;PAGNIEZ G. ;GODEAU P. :**

Périartérite noueuse systémique associée à une gammopathie monoclonale.

*Sem. Hôp. Paris 1984 ;60:1325-1327*

**43-GUILLEVIN L. :**

Les critères diagnostiques de la périartérite noueuse .

*Rev. Med. Interne 1991 ;12:101-103.*

**44-GUILLEVIN L. ;LHOTE F. ;JARROUSSE B. ;BIRONNE P. ;BARRIER J. ;  
DENY P. .TREPO C. ;KAHN M.F. ;GODEAU P. :**

Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A retrospective of 66 patients.

*Ann. Med. Interne 1992 ;143:63-74.*

**45-GUILLEVIN L. ;LHOTE F. ;JARROUSSE B. FAIN O. :**

Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome.

A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over  
12 years.

*Ann. Med. Interne 1992 ;143:405-416.*

**46-GUILLON J.M. :**

Les syndrômes paranéoplasiques endocriniens des cancers bronchiques  
primitifs .

*Ann. Med. Interne 1986 ;137:420-436.*

**47-HAAS C. ;CHOUDAT D. ;BROCHEN J. ;PUJADE-LAURAIN E. ;  
HIVET M. ;CHOUBRAC P. :**

Périartérite noueuse et cancer du côlon. Une nouvelle observation.

*Ann. Med. Interne 1981 ;132:30-31.*

**48-HAAS C. ;GENEAU C. ;DE JAEGER C. ;LAVNER M. ;  
LOWENSTEIN W. ;CHOUBRAC P. ;DURAND H. :**

L'angeïte allergique avec granulomatose: syndrome de Churg et Strauss.

Etude rétrospective de 16 observations.

*Ann. Med. Interne 1991 ;142:335-342.*

**49-HEYD J. ;WEISSBERG N ;GOTTSCHALD S. :**

Hodgkin's disease of the skin. A case report.

*Cancer* 1989 ;63:924-929.

**50-HOAG G.H. :**

Renal cell carcinoma and vasculitis: report of two cases.

*J. Surg. Oncol.* 1987 ;35:35-38.

**51-HUNDER G.G. ;AREND W.P. ;BLOCH D.A. ;CALABRESE L.H. ;**

FAUCI A.S. and al. :

The American College of Rheumatology 1991 criteria for the classification of vasculitis. Introduction.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1065-1067.

**52-HUNDER G.G. ;BLOCH D.A. ;MICHEL B.A. ;STEVENS M.B. ;**

AREND W.P. ;CALABRESE L.H. and al. :

The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1122-1128

**53-JENNETTEJ.C. ;FALK R.J. ;ANDRASSY K. ;BACON P.A. ;CHURG J. ;**

GROSS W.L. and al.:

Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference.

*Arthritis Rheum.* 1994 ;37:187-192.

**54-JENNETTE C.J. ;MILLING D.M. ;FALK R.J. :**

Vasculitis affecting the skin . A review.

*Arch. Dermatol.* 1994 ;130:899-906.

**55-JULIEN J. ;VALLAT J.M. ;LAGUENY A. :**

Périarterite noueuse et cancer . Une nouvelle observation .

*Sem. Hôp. Paris* 1976 ;52:757-758.

**56-KOEGER A.C. :**

Les vascularites de l'adulte.

*La lettre du rhumatologue* 1985 ;34:6-18.

**57-KULP-SHORTEN C.L. ;RHODES R.H. ;PETERSON H. ;CALLEN J.P. :**

Cutaneous vasculitis associated with pheochromocytoma.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1852-1855.

**58-KURZROCK R. ;COHEN P.R. ;MARKOWITZ A. :**

Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature.

*Arch. Intern. Med.* 1994 ;154:334-340.

**59-LARREGAIN-FOURNIER D. ;ADOUE D. ;ARLET P. ;LE TALLEC Y. :**

Maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique associée à une leucémie lymphoïde chronique.

*La Presse Médicale* 1984 ;13:2210.

**60-LEAVITT R.Y. ;FAUCI A.S. :**

Polyangiitis overlap syndrome. Classification and prospective clinical experience.

*Am. J. Med.* 1986 ;81:79-84.

**61-LEAVITT R.Y. ;FAUCI A.S. ;BLOCH D.A. ;MICHEL B.A. ;HUNDER G. ;AREND W.P. and al. :**

The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatis.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1101-1107.

**62-LESVRE P. ;NÖEL L.H. ;HALBWACHS-MECARELLI L. ;**

NUSBUM P. ;GEFFRIAUD C. ;CHAUVEAU D. ;GRÜNFELD J.P. :

Les auto-anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) : un élément nouveau dans la compréhension des vascularites .

*Médecine /Sciences* 1992 ;8:827-837.

**63-LHOTE F. ;COHEN P. ;CHEMLAL K. ;JARROUSSE B. ;GUILLEVIN L. :**

Les manifestations pleurales au cours de la périartérite noueuse de la maladie de Wegener et du lupus érythémateux systémique.

*Ann. Med. Interne* 1992 ;143:228-232.

**64-LIE J.T. :**

Illustred histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1074-1087.

**65-LIE J.T. :**

Nomenclature and classification of vasculitis: « plus ça change, plus c'est la même chose ».

*Arthritis Rheum.* 1994 ;37:181-186.

**66-LIGHTFOOT R.W.Jr ;MICHEL B.A ;BLOCH D.A. ;HUNDER G.G. ;  
ZVAIFLER N.J. and al. :**

The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1088-1093.

**67-LIOZON F. :**

La maladie de Horton .

*Ann. Med. Interne* 1989 ;140:122-141.

**68-LIOZON F. ;VIDAL E. ;BOUTROS-TONI F. ;GACHES F. ;  
LOUSTAUD-RATTI V. ;LIOZON E. ;BERDAH J.F. :**

Evolution de la maladie de Horton . A propos de 42 malades guéris.

*Ann. Med. Interne* 1994 ;145:223-229.

**69-LONCHAMPT F. ;BLANC D. ;KLIENZLER J.L. ;FLESCH M. ;  
HUMBERT P. ;AGACHE P. :**

Vascularites cutanées révélatrices de lymphomes: place de la lymphadénopathie angioimmunoblastique.

*Sem. Hôp. Paris* 1984 ;60:3193-3194.

**70-LONGLEY S. ;CALDWELL J.R. ;PANUSH R.S. :**

Paraneoplastic vasculitis. Unique syndrome of cutaneous angiitis and associated with myeloproliferative disorders.

*Am. J. Med.* 1986 ;80:1027-1029.

**71-LUCAS P. ;BOGOMELETZ W.V. ;CATTAN A. :**

Les localisations cutanées de la maladie de hodgin. Description de quatre cas et revue de la littérature .

*Sem. Hôp. Paris* 1984 ;60:749-754.

72-MARQUES DA COSTA A. ;CARVALHO M.F. ;LEAL M. ;  
MURINNELLO A. :

Renal manifestation of systemic vasculitis.

*European Journal of Internal Medicine* 1992 ;3:102-106.

73-MASI A.T. ;HUNDER G.G. ;LIE J.T. ;MICHEL B.A. ;BLOCH D.A. ;  
AREND W.P. and al. :

The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1094-1100.

74-MAURICE T.R. :

Carcinoma of bronchus presenting with Henoch-Schönlein purpura.

*Br. Med. J.* 1978 ;2:831.

75-MEANS R.T. ;GREER J.P. ;SERGENT J.S. ;MC CURLEY T.L. :

Leukocytoclastic vasculitis and multiple myeloma.

*Ann. Inter. Med.* 1987 ;106:329.

76-MILLS J. A. ;MICHEL B.A ;BLOCH D.A. ;CALABRESE L.H. ;  
HUNDER G.G. ;ARENDW.P. and al. :

The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura.

*Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1114-1120.

77-NOVE-JOSSERAND R. ;VITAL DURAND D. ;NINET J. ;PASQUIER J. ;  
LEVRAT R. :

Etude clinique et critères diagnostiques de la périartérite noueuse.

A partir de 27 observations.

*Rev. Med. Interne* 1991 ;12:111-115.

78-PETRI M. ;FYE K.H. :

Digital necrosis : a paraneoplastic syndrome .

*J. Rheumatol.* 1985 ;12:800-801.

79-PFITZENMEYER P. ;BESANCENOT J.F. ;BRICHON P. ;GONZALES G. ;  
ANDRE L. :

Association carcinome bronchique et purpura rhumatoïde.

*Ann. Med. Interne* 1989 ;140:423-424.

**80-PLOUVIER B. ;MEURETTE J. ;DE CONINCK P. ;BOUTON Y. ;  
THOUVENIN T. ;LEBLEU N. :**

Vascularites dysimmunitaires au cours de l'évolution d'adénocarcinomes.  
Deux observations

*La Presse Médicale* 1991 ;20:564.

**81-RAJU S.F. ;CHAPMAN S. ;DREILING B. ;TAVASSOLI M. :**

Hairy-cell leukemia with the appearance of mixed cryoglobulinemia and  
vasculitis.

*Arch. Intern. Med.* 1984 ;144:1300-1301.

**82-SANCHEZ-GUERRERO J. ;GUTIERREZ-URENA S. ;VIDALLER A. ;  
REYES E. ;IGLESIAS A. ;ALARCON-SEGOVIA D. :**

Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of  
the literature.

*J. Rheumatol* 1990 ;17:1458-1462.

**83-SMAIL A. ;DUCROIX J.P. ;TONDRIAUX A. ;SEVESTRE H. ;YZET T. ;  
BAILLET J. :**

Rôle de l'infection dans le déclenchement des angéites nécrosantes.

*Ann. Med. Interne* 1988 ;139:324-330.

**84-SMAIL A. ;DUCROIX J.P. ;SAHIR R. ;LORETTE F. ;DESABLENS B. ;  
SEVESTRE H. ;DELOBEL J. ;BAILLET J. :**

Maladie de Wegener et leucémie myélomonocytaire: association fortuite?

*Rev. Med. Interne* 1989 ;10:463-435.

**85-SMOLLER B. ;MC NUTT S. ;CONTRERAS F. :**

The natural history of vasculitis.

*Arch. Dermatol.* 1990 ;126:84-88.

**86-SOTTO A. ;PORNEUF M. ;BES G. ;JOURDAN J. :**

A propos de l'association maladie de Horton et leucémie lymphoïde chronique.

*Rev. Med. Interne* 1993 ;14:275.

**87-VIVES J.F.;RICHARD J.L. ;BARNEON G. ;SCHVED J.F. ;JANBON C. ;  
VALLAT G. :**

Périartérite noueuse suivie d'une leucémie lymphoïde chronique avec lésions cutanées et surdité.

*Sem. Hôp. Paris 1979 ;55:1737-1741.*

**88-WARREN A.J. ;HEDGE U.M. ;NATHWANI A. ;REILLY I.A.G. :**  
Systemic vasculitis and myelodysplasia.

*Br. J. Haematol. 1990 ;75:627-629.*

**89-WESTBROOK C.A. ;GOLDE D.W. :**

Autoimmune disease in hairy-cell leukemia: clinical syndromes and treatment.

*Br. J. Haematol. 1985 ;61:349-356.*



<b><u>I - INTRODUCTION</u></b>	P.11
<b><u>II - RAPPEL SUR LES VASCULARITES</u></b>	P.13
<i>A - LES VASCULARITES :</i>	P.14
1 - Classifications	P.14
2 - Histologie	P.20
a) Périartérite noueuse	P.21
b) Angéite granulomateuse de Churg et Strauss	P.22
c) Polyartérite microscopique	P.22
d) Overlap Syndrom	P.23
e) Vascularite d'hypersensibilité	P.23
f) Purpura d'Henoch-Schönlein	P.24
g) Artérite à cellules géantes	P.24
h) Granulomatose de Wegener	P.26
3 - Diagnostic	P.26
a) Critères diagnostiques	P.26
b) Les ANCA	P.30
4 - Traitement	P.32
<i>B - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES :</i>	P.37
1 - Définition	P.37
2 - Physiopathologie des vascularites satellites de néoplasies	P.40
a) Théorie des complexes immuns	P.40
b) Théorie infectieuse bactérienne ou virale	P.42
c) Théorie vasculaire	P.42
<b><u>III - 13 OBSERVATIONS ET LEUR SYNTHÈSE</u></b>	P.43

<b><u>IV - COMMENTAIRES ET COMPARAISONS AVEC LA LITTERATURE :</u></b>	P.98
<i>A - FREQUENCE</i>	P.99
<i>B - ANALYSE DES DIFFERENTES PATHOLOGIES MALIGNES ASSOCIEES A DES VASCULARITES :</i>	P.101
1 - Hémopathies	P.101
a) Leucémie à tricholeucocytes	P.101
b) Syndrômes myélodysplasiques	P.108
c) Hémopathies lymphoïdes	P.112
2 - Tumeurs solides	P.116
<i>C - COMPARAISONS DE NOTRE SERIE PAR RAPPORT A LA LITTERATURE</i>	P.121
<b><u>V - CONCLUSION</u></b>	P.132
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	P.135



## *SERMENT D'HIPPOCRATE*

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe : ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 82

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Les vascularites sont, le plus souvent, la conséquence d'une infection ou d'une thérapeutique ; ou encore peuvent être associées à des maladies auto-immunes.

Les associations vascularite/néoplasie sont plus rares.

Ce travail présente 13 nouvelles observations d'association de vascularites satellites de néoplasie.

Les néoplasies sont 9 hémopathies et 4 tumeurs solides.

Les néoplasies les plus fréquemment en cause sont des hémopathies, en particulier, les leucémies à tricholeucocytes et les anémies réfractaires avec excès de blastes.

La physiopathologie de telles vascularites est encore mal élucidée, et de ce fait le traitement mal adapté.

Les vascularites peuvent se comporter comme des syndrômes para néoplasiques vrais.

Toute vascularite, dont l'étiologie reste inconnue, doit faire rechercher une malignité sous-jacente.

### MOTS CLES :

- Vascularite
- Syndrôme para-néoplasique