

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Profil clinique des vascularites urticariennes anatomopathologiques :
étude rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Sarah BENARAB**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Sébastien SANGES

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Madame le Docteur Marie VERHASSELT-CRINQUETTE

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AH : antihistaminiques

DUN : dermatose urticarienne neutrophilique

IFD : immunofluorescence directe

LES : lupus érythémateux systémique

UC : urticaire chronique

UCS : urticaire chronique spontanée

VL : vascularite leucocytoclasique

VU : vascularite urticarienne

VUH : vascularite urticarienne hypocomplémentémique

VUN : vascularite urticarienne normocomplémentémique

Table des matières

RESUME

INTRODUCTION	1
1. La vascularite urticarienne	1
1.1. Définition de la vascularite urticarienne	1
2.1. Généralités sur la vascularite urticarienne normocomplémentémique	2
3.1. Généralités sur la vascularite urticarienne hypocomplémentémique	3
2. Epidémiologie	3
1.1. Prévalence	3
2.1. Incidence	3
3.1. Age	3
4.1. Sexe	4
3. Physiopathologie de la vascularite urticarienne	4
1.1. Généralités	4
2.1. Cascade immunologique de la VU	4
4. Caractéristiques histologiques de la VU	6
1.1. Indication de la biopsie cutanée	6
2.1. Histologie standard	6
3.1. Immunofluorescence directe	6
5. Manifestation clinique dermatologique	7
6. Manifestations cliniques non dermatologiques	9
1.1. Manifestations non cutanées les plus fréquentes	9

2.1. Autres manifestations non cutanées	9
7. Etiologies	10
8. Pronostic de la vascularite urticarienne	11
9. Diagnostic différentiel	11
10. Urticaire aigue et chronique	12
1.1. Définition	12
2.1. Epidémiologie	12
3.1. Présentation clinique	12
4.1. Histologie	13
5.1. Pronostic	13
6.1. Pathologies associées	13
7.1. Traitement de l'urticaire chronique	14
11. Rationnel de notre étude	14
PROJET DE PUBLICATION	15
DISCUSSION	39
1. Discussion de l'article	39
2. Influence de l'âge de la lésion biopsiée	43
3. Emergence d'aides diagnostiques	43
4. Prise en charge thérapeutique	44
5. Diagnostic différentiel : dermatose urticarienne neutrophilique	46
CONCLUSION	48
REFERENCES	49

RESUME

Introduction : Le diagnostic de vascularite urticarienne (VU) est difficile car il n'existe pas de critères de classification. Il est, généralement, obtenu par la coexistence d'une urticaire et d'une vascularite. Nous avons souhaité caractériser le profil des patients pour lesquels l'examen histologique cutané a conclu à une VU.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude descriptive basée sur une cohorte rétrospective monocentrique. Nous avons inclus via une recherche par codes ADICAP les patients adultes dont les examens histologiques cutanés réalisés dans notre CHU, du 01/01/2000 au 31/12/2021, comportaient un code « angéite leucocytoclasique » et « urticaire ». Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques de ces patients ont ensuite été recueillies via le dossier médical.

Résultats : Nous avons classé 61 patients en 4 groupes selon le diagnostic retenu par les cliniciens prenant en charge le patient. Parmi eux, il avait été retenu 14 diagnostics de VU, 19 d'Urticaire, 15 Diagnostics indéterminés (classés en l'absence d'éléments orientant vers un diagnostic précis) et 13 Autres diagnostics. Certaines caractéristiques classiquement associées aux VU étaient retrouvées de façon fréquente chez les patients du groupe Urticaire : caractère fixe (37%), nécrose fibrinoïde (44%), immunofluorescence directe (IFD) positive (13%). Les antihistaminiques (AH), utilisés en monothérapie, étaient efficaces, en totalité ou partiellement, pour tous les patients dans les groupes Urticaire et VUN.

Conclusion : Notre étude a confirmé que la présence de signes de VU à la biopsie cutanée (y compris avec nécrose fibrinoïde et IFD positive) pouvait correspondre à des situations cliniques différentes ne correspondant pas toujours à un tableau clinique de VU et pouvant se rencontrer chez des patients atteints d'UC typique avec

une bonne réponse aux AH. Pour de nombreux patients, une présentation clinique atypique n'a pas permis de retenir un diagnostic précis, ce qui suggère un spectre continu de maladie entre certaines UC et les VU. La biopsie cutanée ne peut donc pas à elle seule discriminer VU et UC, hormis en cas d'atteinte systémique ou d'anomalie immunologique dans le groupe VU hypocomplémentémique orientant le diagnostic sans l'apport de la biopsie.

INTRODUCTION

1. La vascularite urticarienne

1.1. Définition de la vascularite urticarienne

La vascularite urticarienne (VU), décrite pour la première fois par McDuffie, F C et al. en 1973, est une vascularite cutanée des petits vaisseaux (1). Elle correspond à une entité anatomoclinique dont le diagnostic repose sur l'association de lésions urticariennes et d'une biopsie cutanée concordante (2–4).

Dans la nomenclature de Chapel Hill révisée en 2012, seule la vascularite urticarienne hypocomplémentémique a été décrite (5). Par la suite, l'addendum dermatologique de la nomenclature internationale de Chapel Hill a divisé la VU en deux groupes, selon le dosage du complément et des anticorps anti-C1q : VU hypocomplémentémique (VUH) et VU normocomplémentémique (VUN) (1,2,5,6).

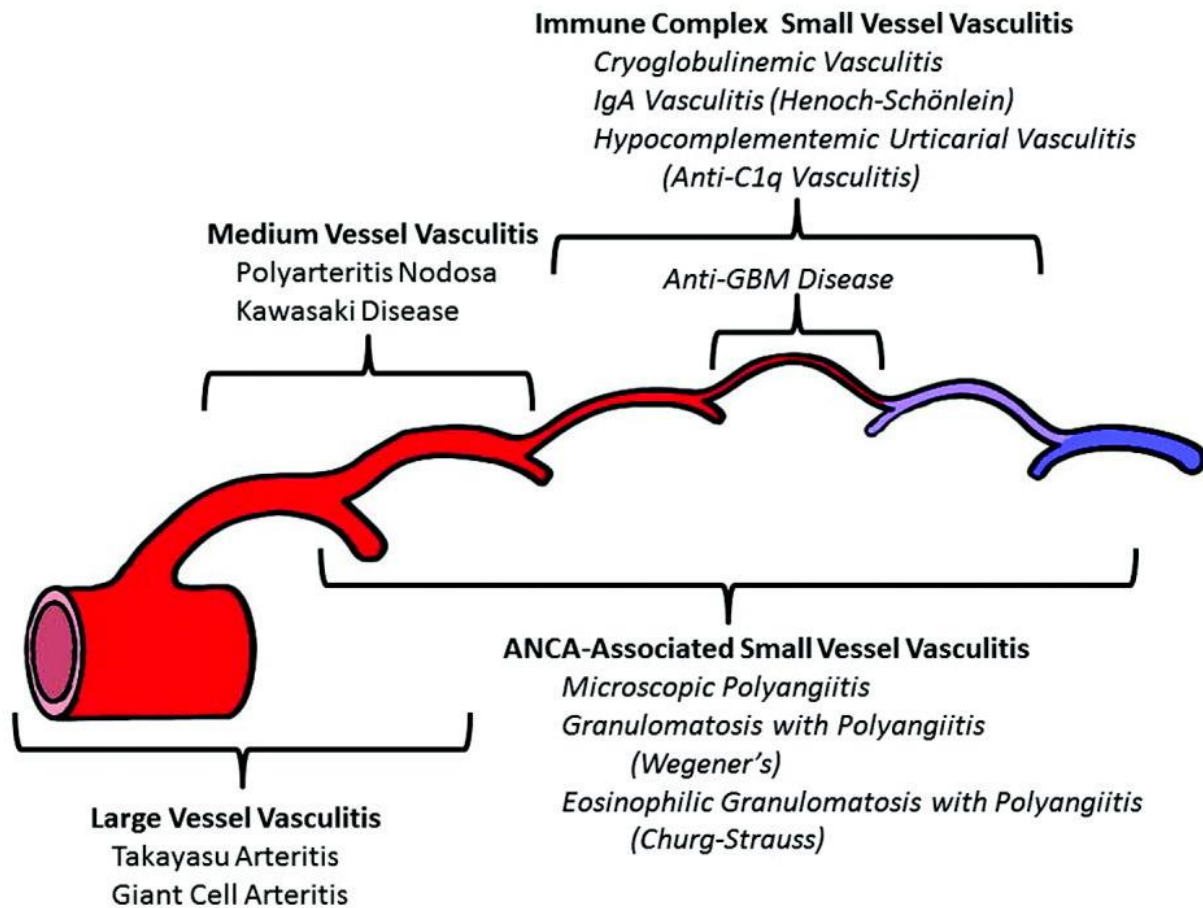


Figure 1 : Distribution des atteintes des vaisseaux d'après la Nomenclature de Chapel Hill révisée en 2012 (Jennette, J C et al.) (5)

1.2. Généralités sur la vascularite urticarienne

normocomplémentémique

La VUN représente environ 80% des VU, soit la majorité (4,7–9). En général, elle n'est pas accompagnée de signes systémiques. Elle peut être considérée comme une vascularite dont l'atteinte est limitée à un seul organe, la peau (8,10).

Cependant, les cas de VUN avec atteintes systémiques ne sont pas rares (11).

1.3. Généralités sur la vascularite urticarienne hypocomplémentémique

Concernant la VUH, elle représente 9 à 21% des VU (7–9). Fréquemment, on observe des signes systémiques ou des atteintes d'organes associés. Elle est donc considérée comme une pathologie plus sévère que la VUN (1,3,7,8,11–16). De ce fait, le seul facteur biologique prédictif de la maladie est le taux du complément (17,18).

2. Epidémiologie

2.1. Prévalence

La VU est une pathologie rare (18,19) pour laquelle il est difficile de mesurer une prévalence de façon fiable (6,10,17,18,20).

2.2. Incidence

Une étude suédoise a estimé une prévalence à un moment donné au 31/12/2015 de 9,5 par million d'habitants (21).

2.3. Age

La VU peut atteindre les enfants comme les adultes, à n'importe quel âge. Elle est plus commune autour de la quarantaine et cinquantaine (3,10,12,14,15,21,22).

2.4. Sexe

Plusieurs études rapportent que les femmes auraient tendance à être deux fois plus atteintes que les hommes (3,9–12,15,21–24).

3. Physiopathologie de la vascularite urticarienne

3.1. Généralités

Cette pathologie atteint les veinules postcapillaires (25). Elle est considérée comme une réaction d'hypersensibilité de type III (12,26,27). Des complexes immuns circulants ont été détectés dans 30% à 75% des patients atteints d'une VU (28).

3.2. Cascade immunologique de la VU

La physiopathologie de la VU (12,17,24,26,27,29–35) repose sur la formation de complexes immuns qui se déposent sur l'endothélium des vaisseaux (soit par la présence d'anticorps anti-C1q dans la VUH, soit par la présence d'anticorps contre un facteur déclenchant dans la VUN). Ceux-ci vont entraîner une activation du complément via la voie classique. S'en suit la libération d'anaphylatoxines, cytokines, chimiokines et la dégranulation des mastocytes relarguant de l'histamine, du TNF-alpha, et des substances vasoactives. Le tout entraîne une inflammation et une destruction des parois vasculaires.

En parallèle, le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, par le biais des anaphylotoxines et de la dégranulation des mastocytes, entraînent une leucocytoclasie qui participe à la destruction des vaisseaux. Un infiltrat périvasculaire de neutrophiles, lymphocytes et éosinophiles s'installe suite à la destruction des parois vasculaires.

A partir de cette physiopathologie, on comprend alors mieux que la présentation clinique soit principalement des lésions urticariennes, pouvant être prurigineuses, et possiblement purpurique avec séquelles ecchymotiques (4,20).

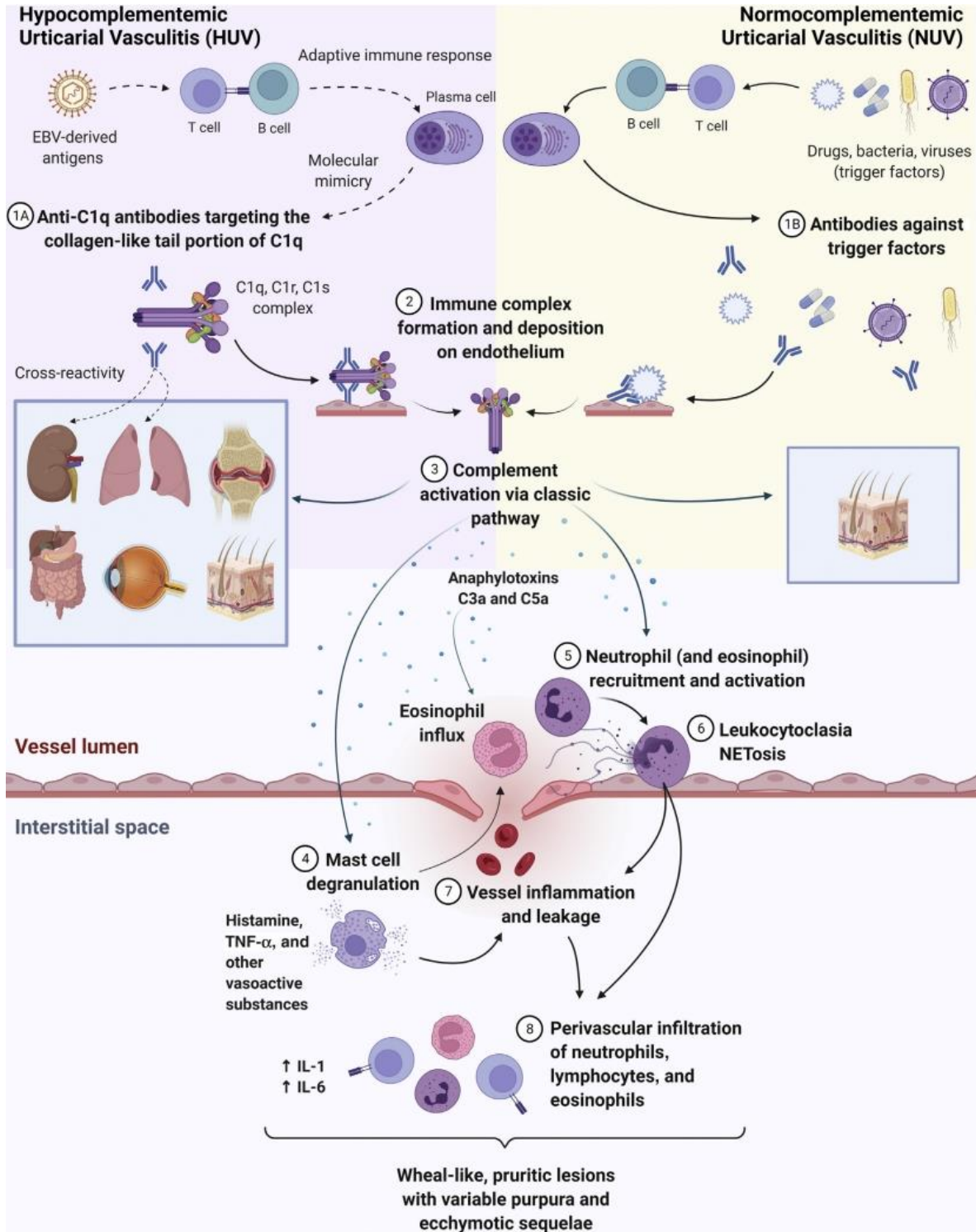


Figure 2 : Physiopathologie de la VUN et VUH d'après Marzano, Angelo Valerio et al. (4)

4. Caractéristiques histologiques de la VU

4.1. Indication de la biopsie cutanée

En cas de suspicion clinique de VU, il est recommandé de réaliser une biopsie cutanée afin de mieux préciser le diagnostic (17,35–39).

4.2. Histologie standard

Le modèle histologique admis correspondant à la VU associe des signes d'urticaires à une discrète vascularite leucocytoclasique (VL) des petits vaisseaux (2,3). A l'heure actuelle, la possibilité d'observer ce modèle histologique dans d'autres maladies, et en particulier dans l'urticaire chronique, est controversée (40–42).

La VL est une description histologique correspondant à une vasculite des petits vaisseaux, retrouvée dans de nombreuses maladies (43,44). Son diagnostic repose sur plusieurs arguments : la leucocytoclasie (infiltrat situé autour et dans la paroi du vaisseau, contenant des polynucléaires neutrophiles éclatés, à noyau pycnotique et fragmenté), l'extravasation d'hématies, la nécrose fibrinoïde, des cellules endothéliales endommagées, ou encore un infiltrat inflammatoire de neutrophiles ou de lymphocytes (2–4,6,9,10,12,14,18,22,24,26,26,28,29,43–48). L'infiltrat inflammatoire est polymorphe majoritairement périvasculaire et/ou interstitiel, principalement composé de neutrophiles (7,8,11,12,14,16,37).

4.3. Immunofluorescence directe

Dans la VU, l'immunofluorescence directe (IFD) peut montrer des dépôts d'immunoglobulines, de complément ou de fibrinogène dans la paroi des vaisseaux ou dans la membrane basale (17,18,28,32,49). L'IFD est positive chez plus de 50%

des patients ayant une VU(4,9,11,14,18,19,28,50), et jusqu'à 80% quand la biopsie est réalisée sur une lésion active d'urticaire (12,24,46). L'IFD est plus fréquemment positive chez les patients atteints d'une VUH (60% à 87%) que les patients atteints de VUN (environ 30%) (7,8,12,15,29).

Cependant, la positivité de l'IFD n'est pas spécifique de la VU (8,46). En effet, dans le lupus seul, l'IFD peut montrer des dépôts d'immunoglobulines ou de fraction du complément le long de la membrane basale (7,8). L'IFD peut alors être positive en cas d'association d'une VU à un lupus, sans pour autant être spécifique de la VU.

5. Manifestation clinique dermatologique

La principale présentation clinique dermatologique est l'urticaire. Il s'agit d'une urticaire plutôt fixe, pouvant être prurigineuse, douloureuse ou avec sensation de brûlures. Elle dure plus de 24 heures. Sa résolution peut se présenter par une hyperpigmentation post-inflammatoire transitoire ou ecchymotique (6,9,11,24,51,52). Plus rarement, des lésions vésiculo-bulleuses (53), ou encore ulcéro-nécrotiques (54) sont observées. Environ 50% des patients atteints de VU ont un angioœdème (3,7,8,10,12,55). Une photosensibilité peut être notée chez 2 à 14,7% des patients (7,8).



Figure 3 : Patiente atteinte d'une VUN avec une plaque d'urticaire fixe (Service de Dermatologie – CHU de Lille)



Figure 4 : Patiente atteinte d'une VUN avec une hyperpigmentation résiduelle suite à une plaque d'urticaire (Service de Dermatologie – CHU de Lille)

6. Manifestations cliniques non dermatologiques

6.1. Manifestations non cutanées les plus fréquentes

Concernant les manifestations non cutanées, les plus fréquentes (jusqu'à 50%) sont la fièvre et les arthralgies (3,7,9–12,15,21,37,56).

6.2. Autres manifestations non cutanées

Par ailleurs, il existe de nombreuses manifestations systémiques possibles de la VU (11,14,35) :

- Atteinte musculosquelettique (arthralgies, arthrites, myalgies) : dans 50% des cas (11,14)
- Atteinte ophtalmologique (épisclérite, uvéite, conjonctivite) : dans environ 10% des cas, et jusqu'à 30% en cas de VUH (11,14,18)
- Atteinte gastro-intestinale (douleurs abdominales, nausées et vomissements, diarrhées) : dans 17 à 30% des cas (4,6,11,13,57)
- Atteinte pulmonaire (principalement broncho-pneumopathie chronique obstructive, qui aurait tendance à être plus fréquente et plus sévère chez les patients fumeurs, pouvant engager le pronostic vital à court terme) : dans 20% à 61% des cas, selon les séries (8,12–14,17,18,21,31,57–59)
- Atteinte rénale (protéinurie, hématurie ou insuffisance rénale aiguë pouvant être la manifestation d'une glomérulonéphrite ou d'une néphrite interstitielle) : dans 10% à 60% des cas selon les séries (14,16,60)
- Atteinte ORL (rhinite, obstruction nasale, épistaxis) (35)
- Atteinte neurologique centrale ou périphérique : dans 4% à 17% des cas (7,8,13,14,16,57)

- Atteinte cardiologique (péricardite, valvulopathie, insuffisance cardiaque) : dans 2% à 17% des cas (8,11,13,14,35)
- Atteinte ganglionnaire (1,35)
- Atteinte thyroïdienne : dans 4% à 22% des cas (8,13,14)

7. Etiologies

Les VU sont principalement idiopathiques (3,17,28,32). Cependant, une minorité de VU, et essentiellement les VUH, peuvent être associées à certaines pathologies. On estime que 75% des VUH sont isolées et 25% sont associées à une autre pathologie, dans 80% des cas, à un lupus érythémateux systémique (LES)) (14).

Parmi les pathologies associées au VU, on dénombre (3,7,9,12,17,20,28,32,35,56,61,62):

- Maladies auto-immunes (dont le LES et le syndrome de Gougerot-Sjögren)
- Cryoglobulinémie
- Déficit en complément
- Infections virales (hépatite B ou C, mononucléose)
- Maladie de Lyme
- Maladie sérique
- Hémopathies
- Cancer solide
- Exposition solaire
- Causes médicamenteuses
- Infection COVID-19 et vaccins contre la COVID-19 (63–67)

8. Pronostic de la vascularite urticarienne

En général, la VU est une maladie avec un bon pronostic dont l'évolution est favorable en environ une année pour 30 à 40% des patients, permettant une durée sous traitement n'excédant rarement plusieurs années (37,56). Le taux de survie globale est estimé à 80% après 5 ans (14,68).

9. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de VU peut être difficile à distinguer cliniquement de l'urticaire chronique spontanée (UCS), dont elle est le principal diagnostic différentiel. Ceci pourrait entraîner un sous diagnostic de la VU (47,68). De ce fait, on estime l'incidence de la VU chez les patients avec une urticaire chronique à environ 5 à 10% des cas (et jusqu'à 15% en cas de résistance aux antihistaminiques) (3,7,12). C'est pourquoi certains auteurs recommandent la réalisation d'une biopsie cutanée chez les patients présentant des urticaires chroniques résistants aux antihistaminiques pour ne pas méconnaître le diagnostic de VU (8,68).

Même si la présentation clinique est proche, certains éléments comme la durée d'évolution de l'urticaire, la présence de signes systémiques, ou encore de la fièvre seraient des éléments qui permettraient une orientation vers le diagnostic de VU (39).

10. Urticaire aiguë et chronique

10.1. Définition

Selon la durée d'évolution, elle se divise en urticaire aiguë (inférieure à 6 semaines) et chronique (UC) (supérieure à 6 semaines) (23,69,70). Il est décrit qu'environ 30% des urticaires aiguës deviennent chroniques au cours de leur évolution (71). L'UC se divise en deux groupes : urticaire chronique spontanée (UCS), et urticaire chronique inducible par un facteur physique. L'UC peut être favorisée par plusieurs facteurs (69,70) : infections, médicaments (dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens), stress ou encore certaines pathologies auto-immunes.

10.2. Epidémiologie

L'urticaire est, quant à elle, une pathologie plus courante avec une prévalence au cours de la vie entre 9% à 25% selon les auteurs(23,38,71–73). La prévalence de l'UC dans la population générale est estimée de à 0,5% à 5% (18,69,73). Elle est plus fréquente chez la femme adulte avec un pic entre 30 et 50 ans (70,74).

10.3. Présentation clinique

Cliniquement, il s'agit d'une urticaire bien délimitée, migratrice, toujours prurigineuse pouvant être associée à un angioœdème. Les lésions disparaissent sans laisser de trace (19,32,42,75,76). Rarement, les patients peuvent avoir des symptômes respiratoires, digestifs ou des arthralgies (77).

10.4. Histologie

L'analyse histologique d'une urticaire aiguë est caractérisée par la présence d'un œdème dermique, et parfois d'un infiltrat épars périvasculaire de leucocytes à prédominance de neutrophiles (17,24,51).

Dans l'UC, observe un œdème dermique, un infiltrat inflammatoire périvasculaire de leucocytes à prédominance lymphocytaire avec quelques neutrophiles et éosinophiles, et un discret œdème des cellules endothéliales (17,28,46,78–82). L'IFD est la plus souvent négative (4,17,46,83,84). L'extravasation d'hématies, la leucocytoclasie et la nécrose fibrinoïde sont normalement toujours absentes (68,70,85). Certains auteurs suggèrent qu'un infiltrat inflammatoire à prédominance éosinophile serait associé à une maladie plus sévère (80,86).

10.5. Pronostic

L'urticaire n'est que rarement une pathologie mortelle mais elle altère grandement la qualité de vie (36,73). Plusieurs scores ont été mis en place pour évaluer son retentissement sur la qualité de vie : UAS7, AAS, UCT, CU-Q2oL, AE-QoL (36).

10.6. Pathologies associées

Contrairement à la VU, elle ne présente pas d'atteinte systémique, sauf en cas d'association à une thyroïdite auto-immune qui peut être retrouvée dans 19% à 27% des cas (18,87–89).

10.7. Traitement de l'urticaire chronique

Le traitement de référence repose sur les AH dont la posologie peut être optimisée jusqu'à quatre fois la dose standard. L'Omalizumab, un anti-IgE, est utilisé en seconde ligne de traitement (90).

11. Rationnel de notre étude

Notre impression clinique est que l'aspect histologique de VU peut être partagé par des profils différents de patients, et plus particulièrement les patients atteints d'UC. En se basant sur l'analyse histologique montrant une VU, nous avons souhaité caractériser le profil clinico-biologique de ces patients.

PROJET DE PUBLICATION

Clinical profile of histopathological urticarial vasculitis: a retrospective study

Sarah Benarab^{1,2 *}, Aurélien Chepy^{2,3,4,5,6 *}, Frédéric Dezoteux^{1,2,3,4}, Selma Azib¹, David Launay^{2,3,4,5,6}, Marie Verhasselt-Crinquette⁷, Sébastien Sanges^{2,3,4,5,6}, Delphine Staumont-Sallé^{1,2,3,4}

1. Service de Dermatologie, CHU de Lille, F-59000 Lille, France
2. Université de Lille, F-59000, Lille, France
3. Univ. Lille, U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000 Lille, France
4. Inserm, F-59000 Lille, France
5. CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France
6. Centre de Référence des Angioœdèmes à Kinines, F-59000 Lille, France
7. Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Lille, F-59000 Lille, France

*SB and AC contributed equally to this work

Corresponding author: Delphine Staumont-Salle

ABBREVIATION LIST

ADICAP : association pour le développement de l'informatique en cytologie et anatomie pathologiques

AH : antihistamines

ANA: anti-nuclear antibodies

C3: complement fraction 3

C4: complement fraction 4

CH50: total hemolytic complement

CRP: C reactive protein

CSU : chronic spontaneous urticaria

CU : chronic urticaria

DIF : direct immunofluorescence

HUV : hypocomplementemic urticarial vasculitis

LV : leukocytoclastic vasculitis

NUV : normocomplementemic urticarial vasculitis

SjS: Sjogren's syndrome

SLE: systemic lupus erythematosus

UV : urticarial vasculitis

ABSTRACT

As there are no definite classification criteria for urticarial vasculitis (UV), its diagnosis is often challenging and usually yielded by assembling evidence of the coexistence of urticaria and vasculitis. We addressed the question of whether this histological aspect may be found in patients with different diagnoses.

To characterize patient's profile whom cutaneous histopathological examination concluded to UV, we conducted a retrospective descriptive study based on a monocentric retrospective cohort within our hospital including adult patients whose record of skin biopsies analysis, from January 1st 2000 to December 31st 2021, included the words "leukocytoclastic angiitis" and "urticaria". Corresponding data were then collected from medical record.

We identified 61 patients classified into 4 groups according to the diagnosis retained by the clinicians managing the patients: 14 were diagnosed with UV (normo [NUV] or hypocomplementemic UV [HUV]), 19 with urticaria (including 17 chronic urticarial [CU]), 15 with an "undetermined diagnosis" and 13 with an "other diagnosis". Some features classically associated with UV were frequently found in patients diagnosed with urticaria: fixed character of skin lesions, fibrinoid necrosis and direct immunofluorescence positive on skin biopsy, while antihistamines were effective in all patients diagnosed with urticaria but also with NUV. For 15 patients with histological signs of UV, the diagnosis remained undetermined between UV and CU, suggesting that skin biopsy alone cannot discriminate between these two entities. Taken together, these data confirm that histological signs of UV may be shared by different clinical situations and raise the hypothesis of a continuous spectrum between CU and UV.

INTRODUCTION

Urticarial vasculitis (UV) is a rare systemic vasculitis affecting primarily cutaneous small vessels (1). It is characterized by recurrent episodes of wheals-like lesions that may be pruritic, burning, or painful, frequently lasting more than 24 hours, in fixed locations. It resolves with residual post-inflammatory hyperpigmentation or ecchymosis (2–5).

Angioedema occurs in approximately 50% of UV patients (6–8).

The Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides and Dermatologic Addendum divided UV into two groups according to complement levels and the presence of anti-C1q antibodies: normocomplementemic UV (NUV) and hypocomplementemic UV (HUV) (1,4,9,10). NUV represents 80% and HUV 9 to 21% of UV cases (2,11,12). Usually, HUV are more likely to present with systemic involvement and to be more severe than NUV (1,3,6,12–14). HUV may be associated to an underlying cause in 21–54% of cases (2,6,12–14), such as systemic diseases (systemic lupus erythematosus (SLE), Sjogren's syndrome (SjS)), viral infections, solid-organ or blood malignancies, and drugs (11,15–20).

As there are no definite classification criteria for UV, its diagnosis is often challenging and usually yielded by assembling evidences of the coexistence of urticaria and vasculitis.

However, this approach is hindered by several hurdles. Indeed, it is often difficult to discriminate between UV lesions and differential diagnoses, especially chronic spontaneous urticaria (CSU), based on clinical history and appearance (2,21,22). CSU refers to daily recurrent urticaria that occurs for more than six weeks (23) and usually presents with recurrent itching migratory wheals, lasting less than 24 hours and leaving no trace after

resolution (5,17,24). However, these stereotypical characteristics may be missing in some patients (25,26).

As such, the diagnosis of UV usually relies heavily on skin histopathological data. The admitted pattern corresponds to the association of urticarial features and usually mild leukocytoclastic angiitis of small vessels (10,27). However, whether this pattern can be observed in other diseases, especially CSU, is currently controversial (25,28,29).

We hypothesized that UV classical histopathological aspects may be observed in different patient profiles, especially in chronic urticaria (CU) and UV patients. Our objective was to describe the clinical and biological characteristics of patients with classical histological features of UV on skin biopsy.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population

We conducted a single-center retrospective cross-sectional study within Lille University Hospital. Patients were screened from the Pathology Department ADICAP (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques) database and included in the study if they were older than 18 years old and had a skin biopsy with both the codes "leukocytoclastic angiitis" and "urticaria" between January 1st 2000 and December 31st 2021.

Data collection

Relevant data were retrospectively retrieved from medical records at baseline (defined as the date of skin biopsy) and up until the last follow-up visit. At baseline, we collected patient characteristics (gender, age, smoking history, personal history of malignancy, personal history of autoimmune disease), dermatological presentation (angioedema, urticaria characteristics), systemic symptoms and other clinical features (musculoskeletal, pulmonary, ocular, digestive, cardiac, endocrinological, neurological, ear-nose-throat, renal symptoms), nature of biopsied lesions, pathological characteristics (fibrinoid necrosis, direct immunofluorescence), biological results (hemoglobin, leukocytes, platelets, C reactive protein (CRP), creatinine, proteinuria, hematuria, monoclonal gammopathy, complement levels, anti-C1q antibodies, cryoglobulin, anti-nuclear antibodies, rheumatoid factor) and treatment data (including use and efficacy of antihistamines). During follow-up, we assessed infections, cutaneous and systemic evolution, biological data (hemoglobin, leukocytes, platelets, CRP, creatinine) and changes in treatments.

Group classification

Patients were classified into groups based on medical record data. The clinical diagnosis used for classification was based on the expert opinion of the managing physicians. Four groups were identified based on the final diagnosis of the patients: “UV” (divided into HUV and NUV based on complement levels), “urticaria” (acute and chronic [CU]), “undetermined diagnosis”, and “other diagnosis” (Figure 1). Patients were classified into the “other diagnosis” group if they had a definite diagnosis other than UV and CU. Patients were classified into the “undetermined diagnosis” group when the clinicobiological and therapeutic data (at diagnosis and follow-up) did not allow to firmly establish a diagnosis.

Statistical analyses

Characteristics of the 4 groups were described using number (percentage) for qualitative variables and median (\pm interquartile range) for quantitative variables. There was no imputation for missing data. Descriptive statistics were calculated using Graph Pad Prism V9.3.1 software, San Diego, California, USA.

RESULTS

Classification of patients

Our database search identified 71 skin biopsies with both the codes "leukocytoclastic angiitis" and "urticaria" performed in 65 patients followed in the Dermatology and/or Clinical Immunology Departments. Four patients were excluded: 3 patients were minors, and 1 with biopsy that showed no urticarial sign. The remaining 61 patients were classified in 4 groups: UV (n=14) with NUV (n=9) and HUV (n=5), urticaria (n= 19) with acute urticaria (n=2) and CU (n=17), undetermined diagnosis (n=15) and other diagnosis (n=13) (**Figure 1**).

Patients' characteristics

Patients' characteristics in the different groups at the time of skin biopsy are described below (**Table 1**).

Demographics

We observed mostly women in the urticaria (74%) and the "undetermined diagnosis" (73%) groups, contrasting with mostly men in the HUV and the NUV groups (60% and 56% respectively). A balanced sex ratio was observed in the "other diagnosis" group.

The median age (+/- IQR) was between 36 to 56 years old for all groups: 40 (23,5) years old for urticaria, 46 (24) years old for NUV, 36 (26) years old for HUV, 56 (20,5) years old for the “undetermined diagnosis” and 52 (26) years old for the “other diagnosis” groups.

The median follow-up duration was 3 (2) years for HUV, 2 (5) years for NUV, 3 (12) years for urticaria, 4 (6) years for the “undetermined diagnosis”, 1 (7) year for the “other diagnosis” groups.

Personal history of malignancy was observed in 1/5 of HUV (1 angioimmunoblastic T-cell lymphoma), 2/8 of NUV (1 acute myeloid leukemia and 1 medullary thyroid cancer), 5/17 (of urticaria (2 breast cancer, 1 melanoma, 1 meningioma and 1 hemopathy) and 4/13 of the “undetermined diagnosis” group (2 myelomas, 1 intestinal neuroendocrine tumor, and 1 mullerian carcinosarcoma).

We noted an associated infection in 1/5 of HUV (1 dental infection), 2/8 of NUV (1 pneumonia and 1 febrile neutropenia), 4/16 of urticaria (1 pneumonia, 1 viral infection, 1 dental infection and 1 fungal infection in immunosuppressed patient) and 4/12 of the “undetermined diagnosis” group (2 dental infections, 1 infected subcutaneous hematoma, and 1 pneumonia).

Suspected drug origin was found in 2/7 of NUV, 2/15 of urticaria (both non-steroidal anti-inflammatory drugs) and 3/11 of the “undetermined diagnosis” group.

In the “other diagnosis group”, various diagnoses were represented: Still’s disease (3 patients), syphilis, neutrophilic dermatosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome, serum sickness-like reaction, hypereosinophilic syndrome (2 patients), exercise-induced vasculitis, radiation dermatitis, relapsing polychondritis and atopic dermatitis.

In total, 4 patients died: 1 patient with SLE and HUV died as a result of digestive vasculitis, 2 patients in the “undetermined diagnosis” group (1 in the aftermath of myeloma and the other

of mullerian carcinosarcoma), and 1 patient in the “other diagnosis” group (in the aftermath of breast cancer). In the NUV and urticaria groups, no patient died.

Dermatological characteristics

Superficial urticaria was present in all patients in the HUV, NUV and urticaria groups. More than 80% of patients in the “undetermined diagnosis” (12/15) and the “other diagnosis” (12/13) groups exhibited superficial urticaria. Only one patient did not have any form of urticaria in the “other diagnosis” group.

Fixed character of skin lesions was observed in 4/5 cases in the HUV group, in 8/9 in the NUV group, in 7/19 in the urticaria group, in 5/15 in the “undetermined diagnosis” group and in 7/13 in the “other diagnosis” group.

Associated pruritus was noted in all patients in the HUV group, in 6/9 in the NUV group, in all patients in the urticaria group, 6/15 in the “undetermined diagnosis” group and in 8 /13 in the “other diagnosis” group.

Patients exhibited purpura in 2/9 cases in the NUV group, in 3/19 in the urticaria group, 1/15 in the “undetermined diagnosis” group and 2/13 in the “other diagnosis” group.

History of angioedema occurred in one patient in the NUV group, in 7/19 in the urticaria group, in 4/15 in the “undetermined diagnosis” group, and 2/13 in the “other diagnosis” group. None had angioedema when undergoing skin biopsy in the HUV group.

Other symptoms

Fever was noted in at least one third of patients for all groups except the urticaria group where it occurred in only one patient. Whereas it occurred in 3/5 of cases in HUV, 3/7 in NUV, 4/13 in the “undetermined diagnosis”, 6/12 in the “other diagnosis” group.

Musculoskeletal involvement was present in 50% or more of patients in all groups: 4/4 in HUV, 4/7 in NUV, 6/12 in urticaria group, 7/10 in the “undetermined diagnosis” group, and 7/9 in the “other diagnosis” group. Painful eyes or conjunctivitis were observed in few patients: 1/4 in HUV, 1/5 in NUV, 3/10 in the urticaria group, 2/8 in the “undetermined diagnosis” group, 1/5 in the “other diagnosis” group.

Dyspnea was noted in 40% to 55% in the HUV, NUV and “undetermined diagnosis” group (40%, 50% and 55% respectively), but active smokers represented 3/5 patients on the HUV group, 2/6 in the NUV group, and 1/6 in the “undetermined diagnosis” group. One NUV patient had a lymphocytic alveolitis and one patient in the “undetermined diagnosis” group had an interstitial lung disease. Among the urticaria group, one patient had dyspnea and 5/12 patients were active smokers.

Abdominal pain was reported mainly in the urticaria group, in 5/10 of patients. One HUV patient presented a mesenteric vasculitis and one NUV patient an abdominal pain due to an eventration. In the “undetermined diagnosis” group, two patients had abdominal pain and 3/10 diarrhea.

Histopathological characteristics

Skin biopsy was performed on urticarial lesions for all HUV, NUV, and urticaria patients, and in 12/15 of patients in the “undetermined diagnosis” group and 8/13 patients in the “other diagnosis” group. Fibrinoid necrosis was observed in 3/4 of HUV patients, 2/6 of NUV patients, in 7/16 of urticaria patients, in 4/12 of the “undetermined diagnosis” group, and in 4/11 of the “other diagnosis” group.

Direct immunofluorescence (DIF) was positive in 3/5 patients of HUV, in 1/6 of NUV, in 2/15 of urticaria, in 2/14 in the “undetermined diagnosis” group and in 1/10 in the “other diagnosis” group (**Table 2**).

Biological characteristics

In the HUV group, complement levels were low in all patients with low C3 levels in all cases, low C4 levels in 4/5 cases and low CH50 levels in 3/5 patients. One patient in the “undetermined diagnosis” group presented low C4 levels with positive anti-C1q antibodies. Complement levels were normal in the NUV, urticaria and “other diagnosis” group. Positive anti-C1q antibodies were found in 2/3 patients in the HUV group. Anti-C1q antibodies were always negative when tested in the NUV, urticaria and “other diagnosis” group. Anti-nuclear antibodies (AAN) were significantly positive ($>1/80$) in 4/5 patients in the HUV group, in 3/7 in the NUV group, in 3/13 in the urticaria group, in 5/9 in the “undetermined diagnosis” group and in 3/8 in the “other diagnosis” group (**Table 3**).

Response to antihistamines (AH) therapy

We observed a response, complete or partial, to AH therapy when used alone, in all patients of the urticaria group, NUV group and “undetermined diagnosis” group. In the “other diagnosis” group, AH therapy was used in 8/13 (62%) patients. When used alone, it was effective in 1/3 patients (33%).

One patient in the NUV group (second-line therapy), 4 patients (21%) in the urticaria group (second-line therapy) and one secondary resistant AH patient of the “undetermined diagnosis” group were treated by omalizumab which was effective. One patient in the HUV group was treated by omalizumab, with no efficacy.

Other therapies

First-line treatment was based on AH, colchicine, hydroxychloroquine, dapsone, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and methotrexate. Colchicine was mainly used in the NUV group (56% of patients). In the HUV group, patients were treated with

hydroxychloroquine (60% of HUV patients) or glucocorticoids (40%). In the “undetermined diagnosis” group, patients were treated by colchicine, hydroxychloroquine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or glucocorticoids, and 5 patients had an AH in combination (**Table 4**).

DISCUSSION

Our results confirm that histopathological signs of UV can be shared by different clinical profiles. Indeed, among our cohort of 61 patients with “pathological UV”, 14 of them (23%) had a diagnosis of UV and, and urticaria for 19 (31%) patients. For 15 patients (25%), the diagnosis remained “undetermined between VU and CU. Moreover, 13 (21%) patients had a clinical presentation different from UV or urticarial and were classified into the “other diagnosis” group.

While we assume its weaknesses (small sample size -although relatively large for these rare diseases-, retrospective design, no independent review of pathological examinations, missing biological and immunological data), we consider that this study is original since we included patients according to their “objective” histopathological features and not to clinical data, unlike most of the previous studies.

We observed in the urticaria group dermatological characteristics classically found in UV (6,9,11,24) : fixed character, vasoconstriction halo, livedo, purpura and residual pigmentation. Moreover, 50% of patients from the urticaria group experienced arthralgias and abdominal pain and 8% of them had episodes of dyspnea, as already described in CU (19,77). Pruritis, a dermatological characteristic classically found in CU (19,32,42) and classically known to be

less present or absent in VU, was also present in all patients from the HUV group and in two-third of patients from the NUV group, consistent with some studies that have described pruritis in UV with a range of 31% to 100% (3,3,11,14,22,40,91).

Furthermore, our study showed that 25% of patients with histopathological signs of UV had an atypical clinical presentation for both UV or CU and were classified into the “undetermined diagnosis” group, which may represent an intermediate group between CU and UV. Less than half of these patients had pruritus and fixed character of skin lesions. The existence of this group of patients with uncertain diagnosis between UV and CU had been previously discussed in the literature (8,19,26,46). Peteiro, C, and J Toribio., Monroe, E W et al., Jones, R R et al. had proposed a classification according to histological findings. They described an intermediate group characterized by a dense perivascular infiltrate associated with leukocytoclastic signs with no vascular lesions, associated to a positive DIF in more than half of patients (26,41,46).

Our results show that the presence of fibrinoid necrosis and a positive DIF can be found in patients with different clinical profiles including CU. In UV, according to the literature, fibrinoid necrosis is present in 8.8% to 88% of cases, whereas it is not expected to be observed in patients with CU. Some studies showed that a minority of CU cases have histologic and immunologic involvement of vasculitis such as the presence of leukocytoclastic vasculitis (LV) or fibrinoid necrosis. Fibrinoid necrosis has been reported at a low rate in rare cases of CSU: 1.9-9.7% (40,83). In this case, it is difficult to distinguish CSU from NUV, which remains a less well-characterized entity than HUV (26,56,80).

Histopathological characteristic may be influenced by the age of the biopsied lesion (20,29,83). Indeed, a rather young lesion would tend to show early signs of LV but without

fibrinoid necrosis, as opposed to lesions older than 48 hours where fibrinoid necrosis would tend to be more frequent (22,41,92).

Taken together, these data suggest that there is a continuum spectrum between CU and UV with a frequent overlap of clinical, histopathological, and immunological signs between UV and CU (26,46,61).

This overlap is also suggested by the data regarding AH therapy. Indeed, we observed a complete or partial response to AH in all patients from the urticaria, NUV and “undetermined diagnosis” groups. Omalizumab, used classically in AH-resistant CU (90) was prescribed for one NUV patient and one “undetermined diagnosis” patient with a complete remission. As in our observations, Omalizumab has been reported as effective in NUV (47,91,93–97).

Diagnosis was more easily done in patients from HUV groups, regarding the presence of a systemic involvement and/or immunologic abnormalities (C1q antibodies or low complement) (11,14,17). These elements were more critical than the skin biopsy for the diagnosis of HUV in our patients. Puhl, Viktoria et al. et al founded that pathological signs of UV appeared franker in HUV (presence of fibrinoid necrosis in 75% of patients and DIF always positive when performed) (40).

Therefore, our study indicates that skin biopsy alone does not allow us to discriminate UV (especially NUV) and CU, and even others diagnoses. Indeed, we reported 13 other diagnoses including inflammatory diseases and infectious diseases in patients with histopathological aspect of UV on skin biopsy. This shows the importance of a clinicopathological confrontation, to put pathological results in perspective of the clinical presentation.

CONCLUSION

Many pathologies can be associated with a histopathological aspect of UV, including CU. Based on histological data, our results suggest that there is a continuous spectrum between UV and CU. This underlines the importance of the clinicopathological confrontation with a multidisciplinary approach (Dermatology, Dermatopathology and Clinical Immunology Departments).

Figure I : Flow chart

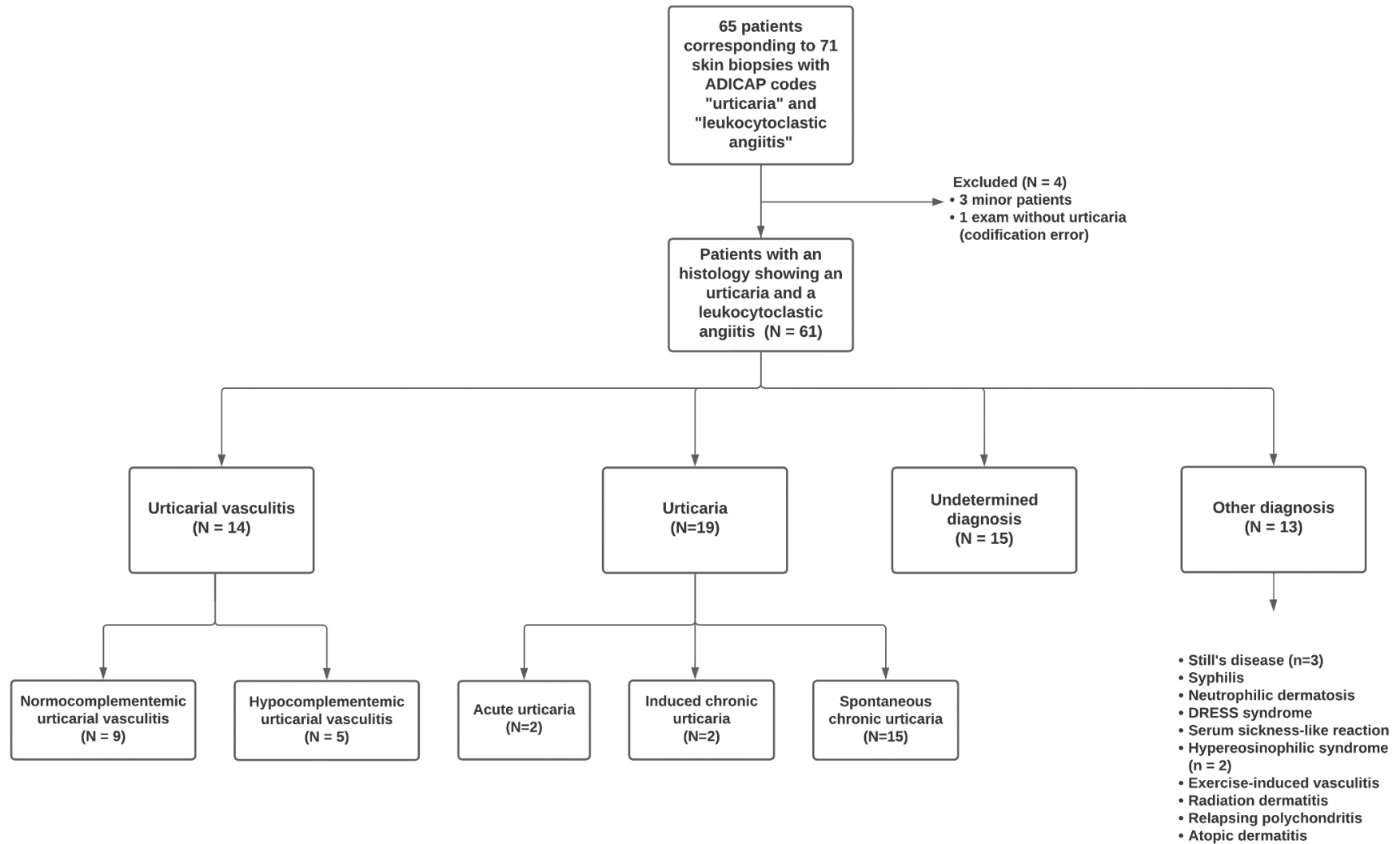


Table I: Clinical and paraclinical characteristics of the Urticaria, HUV and NUV, “undetermined diagnosis”, and “other diagnosis” groups.

	Urticaria		UV				Undetermined		Other	
	N	Value	N	Value	N	Value	N	Value	N	Value
Demographics										
Male, n (%)	19	5 (26%)	5	3 (60%)	9	5 (56%)	15	4 (27%)	13	6 (46%)
Personal history of autoimmune diseases, n (%)	16	6 (38%)	4	3 (75%)	8	3 (38%)	13	6 (46%)	10	4 (40%)
Personal history of cancer or hematopathy, n (%)	17	5 (29%)	5	1 (20%)	8	2 (25%)	13	4 (31%)	12	4 (33%)
Associated drugs, n (%)	15	2 (13%)	5	0 (0%)	7	2 (29%)	11	3 (27%)	9	1 (11%)
Associated infections, n (%)	16	4 (25%)	5	1 (20%)	8	2 (25%)	12	4 (33%)	12	4 (33%)
Dermatologic presentation										
Angioedema n (%)	19	7 (37%)	5	0 (0%)	9	1 (11%)	15	4 (27%)	13	2 (15%)
Angioedema and superficial urticaria, n (%)	19	7 (37%)	5	0 (0%)	9	1 (11%)	15	4 (27%)	13	2 (15%)
Superficial urticaria	19	19 (100%)	5	5 (100%)	9	9 (100%)	15	12 (80%)	13	12 (92%)
- Fixed character, n (%)	19	7 (37%)	5	4 (80%)	9	8 (89%)	15	5 (33%)	13	7 (54%)
- Vasoconstriction halo, n (%)	19	4 (21%)	5	1 (20%)	9	2 (22%)	15	2 (13%)	13	3 (23%)
- Pseudo-cocards, n (%)	19	1 (5%)	5	1 (20%)	9	0 (0%)	15	1 (7%)	13	0 (0%)
- Livedo, n (%)	19	2 (11%)	5	0 (0%)	9	0 (0%)	15	0 (0%)	13	1 (8%)
- Purpura, n (%)	19	3 (16%)	5	0 (0%)	9	2 (22%)	15	1 (7%)	13	2 (15%)
- Ecchymosis, n (%)	19	1 (5%)	5	0 (0%)	9	2 (22%)	15	3 (20%)	13	0 (0%)
- Residual pigmentation, n (%)	19	1 (5%)	5	0 (0%)	9	3 (33%)	15	2 (13%)	13	3 (23%)
- Pruritus, n (%)	19	19 (100%)	5	5 (100%)	9	6 (67%)	15	6 (40%)	13	8 (62%)
- Burning feeling, n (%)	19	2 (11%)	5	0 (0%)	9	0 (0%)	15	1 (7%)	13	2 (15%)
- Photosensitivity, n (%)	19	2 (11%)	5	0 (0%)	9	0 (0%)	15	0 (0%)	13	0 (0%)
- Bullous rash, n (%)	19	1 (11%)	5	1 (20%)	9	2 (22%)	15	1 (7%)	13	2 (15%)
Biopsy of an urticarial lesion, n (%)	19	19 (100%)	5	5 (100%)	9	9 (100%)	15	12 (80%)	13	8 (62%)
Histopathological characteristics										
Fibrinoid necrosis, n (%)	16	7 (44%)	4	3 (75%)	6	2 (33%)	12	4 (33%)	11	4 (36%)
Positive direct immunofluorescence at the vessel walls, n (%)	15	1 (7%)	5	1 (20%)	6	1 (17%)	14	1 (7%)	10	1 (10%)
Biological characteristics										
Low CH50, n (%)	13	0 (0%)	5	3 (60%)	8	0 (0%)	7	0 (0%)	8	0 (0%)
Low C4, n (%)	12	0 (0%)	5	4 (80%)	8	0 (0%)	7	1 (14%)	8	0 (0%)
Low C3, n (%)	12	0 (0%)	5	5 (100%)	8	0 (0%)	7	0 (0%)	8	0 (0%)
Positive C1q antibodies n (%)	5	0 (0%)	3	2 (66%)	4	0 (0%)	4	1 (25%)	1	0 (0%)
Positive cryoglobulin, n (%)	9	3 (33%)	4	3 (75%)	4	1 (25%)	7	2 (29%)	7	4 (44%)
Positive anti-nuclear antibodies, n (%)	13	3 (23%)	5	4 (80%)	7	3 (43%)	9	5 (56%)	8	3 (38%)

Table I (continued)

	Urticaria		UV				Undetermined		Other	
	N	Value	HUV		NUV		N	Value	N	Value
Therapeutic management										
Antihistamines use	19	19 (100%)	5	2 (40%)	9	6 (66%)	15	9 (60%)	13	8 (62%)
- Alone, n (%)	19	18 (95%)	2	1 (50%)	6	5 (83%)	9	4 (44%)	8	3 (38%)
- Combined therapy, n (%)	19	1 (5%)	2	1 (50%)	6	1 (17%)	9	5 (56%)	8	5 (63%)
- Total efficiency, n (%)	18	17 (94%)	1	0 (0%)	5	1 (20%)	4	3 (75%)	3	0 (0%)
- Partial efficiency, n (%)	18	1 (6%)	1	0 (0%)	5	4 (80%)	4	1 (25%)	3	1 (33%)
- No efficiency, n (%)	18	0 (0%)	1	1 (100%)	5	0 (0%)	4	0 (0%)	3	2 (66%)
- Primary resistance, n (%)	18	0 (0%)	1	1 (100%)	5	0 (0%)	4	0 (0%)	3	2 (66%)
- Secondary resistance, n (%)	18	6 (33%)	1	0 (0%)	5	2 (40%)	4	1 (25%)	3	0 (0%)

Legend:

C3: complement fraction 3

C4: complement fraction 4

CH50: total hemolytic complement

HUV: Hypocomplementemic urticarial vasculitis

NUV: Normocomplementemic urticarial vasculitis

Table 2: Pathological characteristics of the Urticaria, HUV and NUV, “undetermined diagnosis”, and “other diagnosis” groups

	Urticaria		UV				Indeterminate		Other	
	N	Value	HUV		NUV		N	Value	N	Value
			N	Value	N	Value				
<i>Pathological characteristics</i>										
Fibrinoid necrosis, n (%)	16	7 (44%)	4	3 (75%)	6	2 (33%)	12	4 (33%)	11	4 (36%)
Positive direct immunofluorescence	15	2 (13%)	5	3 (60%)	6	1 (17%)	14	2 (14%)	10	1 (10%)
- C3 deposit, n (%)	2	0 (0%)	3	3 (100%)	1	0 (0%)	2	1 (50%)	1	1 (100%)
- C1q deposit, n (%)	2	1 (50%)	3	0 (0%)	1	0 (0%)	2	0 (0%)	1	0 (0%)
- IgM deposit, n (%)	2	1 (50%)	3	2 (67%)	1	1 (100%)	2	2 (100%)	1	0 (0%)
- IgG deposit, n (%)	2	0 (0%)	3	2 (67%)	1	0 (0%)	2	0 (0%)	1	0 (0%)
- IgA deposit, n (%)	2	0 (0%)	3	2 (67%)	1	0 (0%)	2	0 (0%)	1	0 (0%)
- Located at the dermal-epidermal junction, n (%)	2	2 (100%)	3	2 (67%)	1	0 (0%)	2	1 (50%)	1	1 (100%)
- Located at the vessel walls, n (%)	2	1 (50%)	3	1 (33%)	1	1 (100%)	2	1 (50%)	1	1 (100%)

Table 3 – Positive anti-nuclear antibodies of the Urticaria, HUV and NUV, “undetermined diagnosis”, and “other diagnosis” groups

	Urticaria		UV				Undetermined		Other	
	N	Value	HUV		NUV		N	Value	N	Value
			N	Value	N	Value				
Anti-nuclear antibodies										
Positive anti-nuclear antibodies, n (%)	13	3 (23%)	5	4 (80%)	7	3 (43%)	9	5 (56%)	8	3 (38%)
- Homogenous fluorescence, n (%)	13	0 (0%)	5	2 (40%)	7	0 (0%)	9	0 (0%)	8	0 (0%)
- Speckled fluorescence, n (%)	13	3 (23%)	5	3 (60%)	7	1 (14%)	9	1 (11%)	8	1 (13%)
- Nucleolar fluorescence, n (%)	13	1 (8%)	5	0 (0%)	7	2 (29%)	9	0 (0%)	8	1 (13%)
- Peripheral fluorescence, n (%)	13	0 (0%)	5	0 (0%)	7	0 (0%)	9	1 (11%)	8	0 (0%)
- Centromere fluorescence, n (%)	13	0 (0%)	5	0 (0%)	7	0 (0%)	9	1 (11%)	8	0 (0%)
- anti-SS-A antibodies, n (%)	3	2 (67%)	4	1 (25%)	3	1 (33%)	5	1 (20%)	3	0 (0%)
- anti-SS-B antibodies, n (%)	3	2 (67%)	4	0 (0%)	3	0 (0%)	5	0 (0%)	3	0 (0%)
- anti-Sm antibodies, n (%)	3	0 (0%)	4	1 (25%)	3	0 (0%)	5	0 (0%)	3	0 (0%)
- anti-RNP antibodies, n (%)	3	0 (0%)	4	1 (25%)	3	0 (0%)	5	0 (0%)	3	0 (0%)
- anti-DNA antibodies, n (%)	3	0 (0%)	4	1 (25%)	3	1 (33%)	5	0 (0%)	3	0 (0%)
- anti-centromere antibodies, n (%)	3	0 (0%)	4	0 (0%)	3	0 (0%)	5	1 (20%)	3	0 (0%)

Table 4 – First line therapy in of the Urticaria, HUV and NUV, “undetermined diagnosis”, and “other diagnosis” groups

	Urticaria		UV				Undetermined		Other	
			HUV		NUV					
	N	Value	N	Value	N	Value	N	Value	N	Value
First line treatment										
Antihistamines, n (%)	19	16 (84%)	5	2 (40%)	9	4 (44%)	12	7 (58%)	12	7 (58%)
Colchicine, n (%)	19	3 (16%)	5	0 (0%)	9	5 (56%)	11	1 (9%)	12	3 (25%)
Hydroxychloroquine, n (%)	19	2 (10%)	5	3 (60%)	9	2 (22%)	13	1 (8%)	12	0 (0%)
Dapsone, n (%)	19	0 (0%)	5	0 (0%)	9	1 (11%)	13	0 (0%)	12	0 (0%)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs, n (%)	19	0 (0%)	5	0 (0%)	9	0 (0%)	13	2 (15%)	12	2 (17%)
Glucocorticoids, n (%)	19	3 (16%)	5	2 (40%)	9	1 (11%)	13	2 (15%)	12	6 (50%)
Methotrexate, n (%)	19	1 (5%)	5	0 (0%)	9	0 (0%)	13	0 (0%)	12	0 (0%)

REFERENCES

1. McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1973 May;48(5):340–8.
2. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009 Sep;27(2–3):95–102.
3. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol.* 1982 Nov;7(5):599–605.
4. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2018 Feb;70(2):171–84.
5. Chang S, Carr W. Urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Feb;28(1):97–100.
6. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Mar;26(3 Pt 2):441–8.
7. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Nov;49(5 Suppl):S283–285.
8. Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Alvarez L, et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore).* 2014 Jan;93(1):53–60.
9. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11.
10. Caproni M, Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019 Jan;31(1):46–52.
11. Dincy CVP, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2008 Jul;22(7):789–94.
12. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Jun;38(6 Pt 1):899–905.
13. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore).* 1995 Jan;74(1):24–41.
14. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015 Feb;67(2):527–34.
15. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol.* 1988 Sep;27(7):468–72.
16. Matarredona J, Sendagorta E, Rocamora A, Orofino L, Ledo A. Systemic lupus erythematosus appearing as an urticarial vasculitis. *Int J Dermatol.* 1986 Sep;25(7):446–8.

17. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Jan;12(1):24–31.
18. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002 Oct;23(2):201–16.
19. Gu SL, Jorizzo JL. Urticarial vasculitis. *Int J Womens Dermatol*. 2021 Jun;7(3):290–7.
20. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Feb;143(2):458–66.
21. Marzano AV, Maronese CA, Genovese G, Ferrucci S, Moltrasio C, Asero R, et al. Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1137–49.
22. Kolkhir P, Bonnekoh H, Kocatürk E, Hide M, Metz M, Sánchez-Borges M, et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. *World Allergy Organ J*. 2020 Mar;13(3):100107.
23. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2008 Aug;153(2):151–61.
24. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol*. 1999 Oct;17(5):565–9.
25. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, Hawro T, Weller K, von den Driesch P, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2021 Apr;11(2):e12031.
26. Batista M, Calado R, Gil F, Cardoso JC, Tellechea O, Gonçalo M. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals. *J Cutan Pathol*. 2021 Aug;48(8):1020–6.
27. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Mar;34(2):166–70.
28. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):816–9.
29. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol*. 1989 Dec;11(6):528–33.
30. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Apr;105(4):664–72.
31. Damman J, Mooyaart AL, Seelen MAJ, van Doorn MBA. Dermal C4d Deposition and Neutrophil Alignment Along the Dermal-Epidermal Junction as a Diagnostic Adjunct for Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis (Anti-C1q Vasculitis) and Underlying Systemic Disease. *Am J Dermatopathol*. 2020 Jun;42(6):399–406.
32. Serarslan G, Okyay E. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with urticarial vasculitis. *North Clin Istanbul*. 2021;8(5):513–7.
33. Jones RR, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol*. 1983 Jun;108(6):695–703.
34. Monroe EW, Schulz CI, Maize JC, Jordon RE. Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. *J Invest Dermatol*. 1981 Feb;76(2):103–7.
35. Kamyab K, Ghodsi SZ, Ghanadan A, Taghizadeh J, Karimi S, Nasimi M. Eosinophilic infiltration: an under-reported histological finding in urticarial vasculitis. *Int J Dermatol*. 2019 Jul;58(7):825–9.

36. Lee JSS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: The spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jun;56(6):994–1005.
37. Ryan TJ. The blood vessels of the skin. *J Invest Dermatol*. 1976 Jul;67(1):110–8.
38. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734–66.
39. Rattananukrom T, Svetvilas P, Chanprapaph K. Successful treatment of normocomplementemic urticarial vasculitis with omalizumab: A report of three cases and literature review. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Dec;38(4):286–9.
40. Chen YD, Krause K, Tu P, Zhao ZT, Maurer M. Response of omalizumab in normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):2114-2117.e2.
41. Liu T, Bai J, Ying S, Li S, Pan Y, Fang D, et al. Real-World Experience on Omalizumab Treatment for Patients with Normocomplementemic Urticarial Vasculitis. *J Asthma Allergy*. 2021;14:433–7.
42. Aurich S, Simon JC, Treudler R. Omalizumab does not improve skin lesions in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017 Sep;31(9):e395–7.
43. Díez LS, Tamayo LM, Cardona R. [Omalizumab: therapeutic option in chronic spontaneous urticaria difficult to control with associated vasculitis, report of three cases]. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 2013 Dec;33(4):503–12.
44. de Brito M, Huebner G, Murrell D, Bullpitt P, Hartmann K. Normocomplementaemic urticarial vasculitis: effective treatment with omalizumab. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:37.

DISCUSSION

1. Discussion de l'article

Notre étude confirme notre impression clinique, à savoir que les signes histologiques de VU peuvent correspondre à des profils cliniques différents, dont des patients présentant une UC typique avec une bonne réponse aux AH. Parmi notre cohorte de VU histologiques, on retrouve uniquement 23% de patients atteints de VU et 31% d'urticaire. Il existe 25% de patients avec un diagnostic dit indéterminé (classés en l'absence d'éléments orientant vers un diagnostic précis) et 21% d'un diagnostic totalement différent (groupe « autre »).

Sur le plan dermatologique, on observe des caractéristiques cliniques classiquement vues dans la VU chez les patients atteints d'UC (caractère fixe, halo de vasoconstriction, purpura, livedo et hyperpigmentation post-inflammatoire). Les patients atteints de VU présentaient tous un prurit, qui est une des caractéristiques principales de l'urticaire dans l'UC. La présence d'un prurit dans la VU a été observée par de nombreux auteurs avec un taux variant de 31% à 100% (3,3,11,14,22,40,91). Dans notre étude, nous avons observé l'angioœdème plus souvent dans le groupe Urticaire (37%), ce qui est inférieur à ce qui est décrit dans la littérature (60% à 80%) pour les UC (40,70,72).

Aussi, on observe des signes systémiques chez des patients atteints d'urticaire et de VUN. Les arthralgies étaient présentes chez plus de la moitié des patients dans les groupes Urticaire, VUN et VUH. Les douleurs abdominales étaient

présentes chez la moitié des patients du groupe Urticaire contre moins de 25% pour les patients atteints de VUN et VUH. Certains auteurs ont décrit la présence d'arthralgies et de douleurs abdominales dans la VU et l'UC (78,80).

Ensuite, la présence d'un groupe dit « indéterminé » (25% des patients) où les caractéristiques ne permettaient pas d'établir un diagnostic certain est en faveur d'un spectre continu de maladie entre la VU et l'UC. En effet, ces patients représenteraient un intermédiaire entre la VU et l'UC, empruntant des caractéristiques cliniques et biologiques de chacune. Dans notre étude, le groupe dit « indéterminé » emprunte des caractéristiques cliniques du groupe VU et Urticaire : caractère fixe de l'urticaire dans 33% des cas, prurit dans 40% des cas, angioœdème dans 27% des cas, fièvre dans 31% des cas et arthralgies dans 70% des cas. Un patient du groupe indéterminé présentait une baisse du taux de complément C4 avec des anticorps anti-C1q positifs. D'un point de vue histologique, certains auteurs ont décrit ce groupe intermédiaire dans le spectre de maladie entre la VU et l'UC (26,41,46). En étudiant des biopsies cutanées de patients atteints d'UC, ils ont décrits 3 groupes, concordants avec notre observation : un premier groupe correspondant à la VU (avec une IFD positive dans la majorité des cas, et souvent liées à une atteinte systémique (8,19,26,46)), un groupe intermédiaire (avec un infiltrat périvasculaire dense associé à une leucocytoclasie, et une IFD positive chez la moitié des patients), et un troisième groupe représentant les patients atteints d'UC typique (sans signes histologique de vascularite et une IFD négative) (26,41,46). C'est la présence de ce groupe intermédiaire (qui représenterait le parallèle à notre groupe « indéterminé ») qui renforce l'hypothèse d'un même spectre clinique, histologique et immuno-

pathologique entre le VU et l'UC (26,46,61). Cette observation est renforcée par l'observation de signes de VL à la biopsie chez des patients présentant une UC tout à fait typique (28). La définition de la VL est vaste et change selon les auteurs, allant de l'infiltrat périvasculaire mixte sans atteinte de la paroi des vaisseaux à la vascularite authentique (26,28). Dans les études de cohortes analysant les résultats histologiques de biopsies cutanées de patients présentant un aspect clinique d'UC typique, on observait un taux variable de VL, allant de 10% à 52% des patients, et ceci en l'absence de signes cliniques ou biologiques de VU (19,26,28,41,46,68,98,99). On note cependant que parmi ces études, Phanuphak, P et al. ont montré la présence d'une VL dans 52% des patients ayant une UC (99), taux nettement supérieur aux autres cohortes (entre 10% à 20% (26,41,46,98). Ce pourcentage élevé peut s'expliquer par le critère utilisé pour le diagnostic de VL, le critère retenu étant trop vaste (diagnostic retenu dès la présence de cellules inflammatoires dans les parois des vaisseaux sans autre atteintes associées).

Nos résultats montrent que la présence de nécrose fibrinoïde et d'une IFD positive peuvent être retrouvées chez des patients avec des profils cliniques différents dont l'UC. La nécrose fibrinoïde était observée chez 44% des patients du groupe Urticair, 33% dans le groupe VUN, 75% dans le groupe VUH, 33% dans le groupe dit « indéterminé » et 36% dans le groupe « autre ». Certaines études montrent qu'une minorité des cas d'UC présentent des atteintes histologiques et immunologiques de vascularites telles que la présence d'une VL, d'une nécrose fibrinoïde, d'un œdème des cellules endothéliales et d'une extravasation des hématies, des poussières nucléaires et des capillaires dilatés

(11,18,26,56,80,81). Dans la VU, d'après la littérature, la nécrose fibrinoïde est présente dans 8,8% à 88% des cas alors qu'elle n'est pas censée être observée chez les patients atteints d'UC. Certains auteurs ont reporté un faible taux de nécrose fibrinoïde dans de rares cas d'UCS : 1,9 à 9,7% (40,83). Dans ce cas, il est difficile de distinguer l'UCS de la VUN, qui reste une entité moins bien caractérisée que la VUH (26,56,80). Les cas d'UC avec cette atteinte minime de VL renforcent encore l'hypothèse d'un continuum de même maladie avec une sévérité variable.

De plus, quand les AH sont utilisés seuls, ils ont toujours été efficace (partiellement ou totalement) dans les groupes Urticair, VUN et « indéterminé ». La physiopathologie et la réponse aux AH et à l'Omalizumab (bien établies dans l'UC) d'un bon nombre de VUN sont aussi des arguments en faveur d'un continuum entre UC et VU (47,80,98).

Enfin, notre étude a montré que la biopsie cutanée seule ne permet pas de discriminer la VU de l'UC, et même d'autres diagnostics. Cela met en évidence l'importance d'une confrontation anatomoclinique et d'une approche multidisciplinaire (dermatologues, internistes et dermato-pathologistes) dans ce spectre de maladie.

2. Influence de l'âge des lésions biopsiées

Les caractéristiques histologiques peuvent être influencées par l'âge de la lésion biopsiée et les traitements déjà utilisés (20,29,83). En effet, une lésion plutôt jeune aurait tendance à montrer des signes débutants de VL mais sans nécrose fibrinoïde avec un infiltrat majoritairement neutrophilique, et plus fréquemment une leucocytoclasie associées à l'extravasation d'hématies (22,41,92). A l'opposé, les lésions de plus de 48h auront plutôt tendance à présenter un infiltrat mixte lymphocytaire et neutrophilique, avec une majorité de lymphocytes (7,33). Plus les lésions d'urticaire sont âgées, plus elles auront tendance à avoir un infiltrat lymphocytaire majoritaire.

3. Emergence d'aides diagnostiques

Récemment a été décrit une approche intégrant la dermoscopie pour l'aide au diagnostic non invasif entre VU et UC, se basant sur la présence de points purpuriques visibles uniquement en dermoscopie. Ces derniers correspondraient à l'extravasation des hématies, ou à des vaisseaux irréguliers voire dilatés. A l'opposé, dans l'UC, les vaisseaux seraient plus linéaires (48,49,100,101). En histologie, la VL a été observée dans toutes les lésions avec des points purpuriques en dermoscopie (48). Cette technique améliorerait la sensibilité pour différencier la VU de l'UC : 63% en dermoscopie contre 44% en clinique standard.

Très récemment, Puhl, Viktoria et al. ont proposé un nouveau score, nommé «Urticarial vasculitis score» ou UVS, pour aider au diagnostic histologique de VU (40). Parmi 12 critères prédéfinis bien décrits dans la VU (leucocytoclasie, extravasation d'hématies, nécrose fibrinoïde, œdème des cellules endothéliales,

vaisseaux ectasiques, parois vasculaires floues, œdème dermique, nombre de neutrophiles et éosinophiles intravasculaires, et nombre de neutrophiles, macrophages et mastocytes dermiques), trois principaux critères ont été retenus : la leucocytoclasie, la nécrose fibrinoïde et l'extravasation des hématies. Les observations sont similaires pour la VUN et la VUH, même si les patients atteints de VUH ont tendance à avoir un score diagnostique un peu plus élevé (mais non statistiquement significatif) que les VUN. Plusieurs auteurs ont, par le passé, décrit que la leucocytoclasie et la nécrose fibrinoïde étaient les principaux indicateurs de VU, ce qui est concordant avec l'UVS (3,7,9,12,17,46,48,51).

4. Prise en charge thérapeutique

Contrairement à l'UC, peu de score d'activité de la maladie dans la VU ont été développés. Il a été proposé par Krause, Karoline et al. un score d'activité et de sévérité de la maladie, nommé UVAS (Urticarial Vasculitis Activity Score) incluant 5 symptômes : urticaire, prurit ou brûlure, hyperpigmentation post-inflammatoire résiduelle, arthralgies et symptômes généraux (chacun noté de 0 à 10), permettant d'uniformiser le suivi et de mieux évaluer la réponse aux traitements (102).

Plusieurs molécules existent pour le traitement de la VU : colchicine, dapsone, hydroxychloroquine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofetil, cyclosporine, ou encore rituximab (15,24,42,47,103).

Certains auteurs rapportent une bonne efficacité des AH ainsi que leur bénéfice dans la VU (11,16,26), justifiant le fait que ce soit la classe thérapeutique la plus utilisée dans la VU (103). Selon les séries, l'efficacité est estimée de 30% à 80% des cas

(12,16,103). C'est pour cela que certains auteurs conseillent l'utilisation des AH en première ligne de traitement.

D'autre part, certains rapportent l'utilité des AH seulement à visée symptomatique (principalement pour contrôler le prurit) de l'atteinte cutanée chez les patients atteints de formes légères à modérées de VU, en l'absence d'atteinte systémique (11,16–18,24,26). Les AH n'agiraient pas sur le développement de la maladie (17) car ils n'auraient pas d'action sur les complexes immuns.

A contrario, d'autres ont observé l'absence d'efficacité ou de bénéfice des AH dans la VU (3,32,102,103).

En cas d'atteinte systémique ou de VUH, le traitement de choix repose alors sur la corticothérapie orale (11,12,16,17,28), comme montré par Jachiet, Marie et al. sur une cohorte de patients atteints de VUH pour lesquels les AH étaient inefficaces sur l'atteinte cutanée et extra-cutanée, et ceci malgré l'augmentation de posologie et d'association de molécules (14,30). La corticothérapie orale permettrait d'agir sur les complexes immuns médiés de l'inflammation pour contrôler les poussées (11,12,17,28). Elle a l'avantage d'être efficace sur l'atteinte cutanée dans 80% des cas, permettant une rémission partielle voire totale cutanée (56,103). Cependant, elle pose le problème des effets indésirables liés à sa prise au long cours. Associée aux AH, elle permet d'augmenter le taux de réponse à la corticothérapie et avoir un meilleur taux de rémission (3,11,16). Une association significative entre la réponse cutanée et immunologique a été observée. Celle-ci correspond au taux de complément (30). Chez environ 20% des patients atteints de VU, la corticothérapie orale, seule ou en association, est inefficace (103).

A l'heure actuelle, les classes thérapeutiques les plus efficaces (60% à 100% d'efficacité) sont les anti-TNF alpha, anti-IL1, anti-CD20 ou anti-IgE (103).

En effet, l'Omalizumab (anti-IgE), bien connu en dermatologie pour son efficacité dans l'UC résistante aux AH (36,69), a été décrit comme efficace dans la VUN dès 2013 (96,97). Son efficacité dans la VUN a par la suite été bien établie, même si parfois il peut nécessiter l'optimisation de sa posologie (91,93–95). On note que dans la cohorte de Chen, Yudi et al. les patients atteints de VUN non répondeurs ont tous des symptômes extra-cutanés (94). Son efficacité dans la VUH est plus débattue. Certains rapportent son efficacité dans la VUH, et ceci même en présence d'une atteinte systémique (104–107). D'autres sont plus réservés quant à son efficacité dans la VUH (96,97). La physiopathologie et la réponse à l'Omalizumab d'un bon nombre de VUN sont aussi des arguments en faveur d'un continuum entre UC et VU (47,80,98). La très bonne réponse à l'Omalizumab dans la VU est observée même en présence d'une urticaire avec durée d'évolution plus longue ou d'évolution ecchymotique (80).

Concernant les VU liées à une étiologie médicamenteuse, l'arrêt de la molécule imputable permet dans la majorité des cas une résolution de la maladie (9,103).

5. Diagnostic différentiel : dermatose urticarienne neutrophilique

Il existe de nombreux diagnostics différentiels de la VU et de l'UC dont la principale présentation clinique est l'urticaire. Parmi-eux, la dermatose urticarienne neutrophilique (DUN) (6,12,35,70,71,75,108–110), pathologie rare, se présente par

des lésions urticariennes non prurigineuses disparaissant sans laisser de pigmentation résiduelle, accompagnées de fièvre et d'arthralgies. Souvent, elle s'inscrit dans le contexte d'une maladie systémique sous-jacente : maladie de Still, LES, syndrome de Schnitzler, syndromes périodiques associées à la cryopyrine (CAPS) ou syndrome de fièvre périodique héréditaire lié à NLRP12. Elle se différencie de la VU par l'analyse histologique montrant un infiltrat de polynucléaires neutrophiles denses avec leucocytoclasie mais sans nécrose fibrinoïde ni œdème dermique. La VU et la DUN peuvent être reconnues comme une partie des pathologies du spectre des dermatoses neutrophiliques, ce qui peut indiquer un chevauchement entre DUN et VU (103).

CONCLUSION

Notre étude montre que la présence de signes histologiques de VU à la biopsie cutanée peut correspondre à des situations cliniques différentes, ne correspondant pas toujours à un tableau clinique de VU. On a pu observer une VU histologique chez des patients présentant une UC typique avec une bonne réponse aux AH.

Aussi, notre étude a mis en évidence que les patients atteints de VU présentaient des caractéristiques cliniques classiquement retrouvées chez les patients atteints d'UC (notamment le prurit). Inversement, les patients atteints d'UC avaient certaines caractéristiques cliniques classiquement vues chez les patients atteints de VU (caractère fixe, halo de vasoconstriction, purpura, livedo et hyperpigmentation post-inflammatoire). Ceci est un argument en faveur d'un spectre continu de maladie entre l'UC et la VU.

Nous avons également identifié un quart des patients avec un diagnostic indéterminé. Ce groupe de patient peut correspondre à un intermédiaire entre l'UC et la VU, allant dans le sens d'un continuum de maladie entre l'UC et la VU.

Enfin, notre étude souligne l'importance de la confrontation anatomoclinique avec une approche multidisciplinaire (Dermatologie, Dermatopathologie et Médecine interne).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc.* mai 1973;48(5):340- 8.
2. Caproni M, Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2019;31(1):46- 52.
3. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* mars 2009;34(2):166- 70.
4. Marzano AV, Maronese CA, Genovese G, Ferrucci S, Moltrasio C, Asero R, et al. Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2022;149(4):1137- 49.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):1- 11.
6. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* févr 2018;70(2):171- 84.
7. Dincy CVP, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2008;22(7):789- 94.
8. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* juin 1998;38(6 Pt 1):899- 905.
9. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. *Asian Pac J Allergy Immunol.* sept 2009;27(2- 3):95- 102.
10. Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Alvarez L, et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore).* janv 2014;93(1):53- 60.
11. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol.* nov 1982;7(5):599- 605.

12. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* mars 1992;26(3 Pt 2):441- 8.
13. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 1995;74(1):24- 41.
14. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* févr 2015;67(2):527- 34.
15. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Urticarial vasculitis: a retrospective study of 15 cases. *Actas Dermosifiliogr.* sept 2013;104(7):579- 85.
16. Callen JP, Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: a report of nine cases and review of the literature. *Br J Dermatol.* juill 1982;107(1):87- 93.
17. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* oct 2002;23(2):201- 16.
18. Zuberbier T, Zuberbier HCT, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* févr 2014;34(1):141- 7.
19. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol.* oct 1999;17(5):565- 9.
20. Gu SL, Jorizzo JL. Urticarial vasculitis. *Int J Womens Dermatol.* juin 2021;7(3):290- 7.
21. Sjöwall C, Skattum L, Olsson M, Nilsson A, Mohammad AJ. [Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a rare but not always benign condition]. *Lakartidningen.* 29 nov 2019;116.
22. Damman J, Mooyaart AL, Seelen MAJ, van Doorn MBA. Dermal C4d Deposition and Neutrophil Alignment Along the Dermal-Epidermal Junction as a Diagnostic Adjunct for Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis (Anti-C1q Vasculitis) and Underlying Systemic Disease. *Am J Dermatopathol.* juin 2020;42(6):399- 406.
23. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol.* août 2008;153(2):151- 61.
24. Chang S, Carr W. Urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Proc.* févr 2007;28(1):97- 100.
25. Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, Tunali S. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* sept 2006;45(9):1057- 61.
26. Jones RR, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol.* juin 1983;108(6):695- 703.

27. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:639.
28. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol.* sept 1988;27(7):468- 72.
29. Lee JSS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: The spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* juin 2007;56(6):994- 1005.
30. Jachiet M, Flageul B, Bouaziz JD, Bagot M, Terrier B, Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV). [Hypocomplementemic urticarial vasculitis]. *Rev Med Interne.* févr 2018;39(2):90- 8.
31. Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* déc 2009;11(6):410- 5.
32. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2000;12(1):24- 31.
33. Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol.* janv 1998;134(1):88- 9.
34. Holers VM. Anti-C1q autoantibodies amplify pathogenic complement activation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* sept 2004;114(5):616- 9.
35. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2018;6(4):1162- 70.
36. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* juill 2018;73(7):1393- 414.
37. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* avr 2010;62(4):557- 70; quiz 571- 2.
38. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(1):9- 21.
39. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2021;9(6):2274- 83.
40. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, Hawro T, Weller K, von den Driesch P, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* avr 2021;11(2):e12031.

41. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol.* déc 1989;11(6):528- 33.
42. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy.* juin 2013;68(6):816- 9.
43. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med.* juin 2021;16(4):831- 41.
44. Baigrie D, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482159/>
45. Magro CM, Mo JH, Kearns MJ. Leukocytoclastic Vasculitis in Association with Linear Epidermal Basement Membrane Zone Immunoglobulin Deposition: Linear Vasculitis. *Clin Dermatol.* 27 juill 2022;S0738-081X(22)00098-0.
46. Monroe EW, Schulz CI, Maize JC, Jordon RE. Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. *J Invest Dermatol.* févr 1981;76(2):103- 7.
47. de Brito M, Huebner G, Murrell D, Bullpitt P, Hartmann K. Normocomplementaemic urticarial vasculitis: effective treatment with omalizumab. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:37.
48. Vázquez-López F, Maldonado-Seral C, Soler-Sánchez T, Perez-Oliva N, Marghoob AA. Surface microscopy for discriminating between common urticaria and urticarial vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2003;42(9):1079- 82.
49. Dahl MV. Clinical pearl: diascopy helps diagnose urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* mars 1994;30(3):481- 2.
50. Lath K, Chatterjee D, Saikia UN, Saikia B, Minz R, De D, et al. Role of Direct Immunofluorescence in Cutaneous Small-Vessel Vasculitis: Experience From a Tertiary Center. *Am J Dermatopathol.* sept 2018;40(9):661- 6.
51. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* mars 2008;100(3):181- 8; quiz 188- 90, 215.
52. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2009;123(6):1226- 36.
53. Manappallil RG, Pallivalappil B, Martin AM, Mampilly N, Rao A. Normocomplementemic Urticarial Vasculitis: An Unusual Presentation. *Indian J Dermatol.* juin 2020;65(3):208- 10.
54. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* févr 2015;150(1):41- 50.

55. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol*. nov 2003;49(5 Suppl):S283-285.
56. Kolkhir P, Bonnekoh H, Kocatürk E, Hide M, Metz M, Sánchez-Borges M, et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. *World Allergy Organ J*. mars 2020;13(3):100107.
57. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. avr 1982;57(4):231- 8.
58. David C, Jachiet M, Pineton de Chambrun M, Gamez AS, Mehdaoui A, Zenone T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2020;8(9):3222-3224.e1.
59. M R, M L, Hn A, H S, H J, H E, et al. [Severe pulmonary involvement in hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV)]. *Pan Afr Med J [Internet]*. 28 juill 2016 [cité 25 juill 2022];24. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154640/>
60. Boyer A, Gautier N, Comoz F, Hurault de Ligny B, Aouba A, Lanot A. [Nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: A case report and literature review]. *Nephrol Ther*. mars 2020;16(2):124- 35.
61. Matarredona J, Sendagorta E, Rocamora A, Orofino L, Ledo A. Systemic lupus erythematosus appearing as an urticarial vasculitis. *Int J Dermatol*. sept 1986;25(7):446- 8.
62. Bachmeyer C, Wetterwald E, Aractingi S. Cutaneous vasculitis in the course of hematologic malignancies. *Dermatol Basel Switz*. 2005;210(1):8- 14.
63. Ono H, Yamaguchi R, Shimizu A. Urticarial vasculitis after COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *Dermatol Ther*. 2 juin 2022;e15613.
64. Dash S, Behera B, Sethy M, Mishra J, Garg S. COVID-19 vaccine-induced urticarial vasculitis. *Dermatol Ther*. sept 2021;34(5):e15093.
65. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. juill 2021;85(1):46- 55.
66. Nazzaro G, Maronese CA. Urticarial vasculitis following mRNA anti-COVID-19 vaccine. *Dermatol Ther*. mars 2022;35(3):e15282.
67. Daldoul M, Korbi M, Bellalah A, Ben Fadhel N, Belhadjali H, Zili J. Urticarial vasculitis triggered by SARS-CoV-2 vaccine (mRNA vaccine). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 23 mai 2022;

68. Davis MDP, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2004;24(2):183- 213, vi.
69. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2014;133(5):1270- 7.
70. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* oct 2018;79(4):599- 614.
71. Amar SM, Dreskin SC. Urticaria. *Prim Care.* mars 2008;35(1):141 - 57, vii- viii.
72. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* déc 2010;35(8):869- 73.
73. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber P a. J, Nasser SM, Clark AT, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mars 2015;45(3):547- 65.
74. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol.* 2019;10:627.
75. Folci M, Ramponi G, Brunetta E. A Comprehensive Approach to Urticaria: From Clinical Presentation to Modern Biological Treatments Through Pathogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1326:111 - 37.
76. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):59.
77. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2000;105(4):664 - 72.
78. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* mars 1999;103(3 Pt 1):484 - 93.
79. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 17 janv 2002;346(3):175 - 9.
80. Batista M, Calado R, Gil F, Cardoso JC, Tellechea O, Gonçalo M. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals. *J Cutan Pathol.* août 2021;48(8):1020 - 6.
81. Barzilai A, Sagi L, Baum S, Trau H, Schvimer M, Barshack I, et al. The Histopathology of Urticaria Revisited-Clinical Pathological Study. *Am J Dermatopathol.* oct 2017;39(10):753 - 9.

82. Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. *Med Clin North Am.* juill 1992;76(4):805- 40.
83. Kamyab K, Ghodsi SZ, Ghanadan A, Taghizadeh J, Karimi S, Nasimi M. Eosinophilic infiltration: an under-reported histological finding in urticarial vasculitis. *Int J Dermatol.* juill 2019;58(7):825- 9.
84. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2021;9(6):2195- 208.
85. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* févr 1983;71(2):177- 83.
86. Marques RZS, Criado RFJ, Machado CDS, Tamanini JM, Mello C van B de G, Speyer C. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture. *An Bras Dermatol.* déc 2016;91(6):760- 3.
87. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* févr 2006;30(1):31- 7.
88. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol.* juill 1989;84(1):66- 71.
89. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* avr 2001;22(2):93- 5.
90. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* mars 2022;77(3):734- 66.
91. Serarslan G, Okyay E. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with urticarial vasculitis. *North Clin Istanb.* 2021;8(5):513- 7.
92. Ryan TJ. The blood vessels of the skin. *J Invest Dermatol.* juill 1976;67(1):110- 8.
93. Rattananukrom T, Svetvilas P, Chanprapaph K. Successful treatment of normocomplementemic urticarial vasculitis with omalizumab: A report of three cases and literature review. *Asian Pac J Allergy Immunol.* déc 2020;38(4):286- 9.
94. Chen YD, Krause K, Tu P, Zhao ZT, Maurer M. Response of omalizumab in normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2020;8(6):2114-2117.e2.
95. Liu T, Bai J, Ying S, Li S, Pan Y, Fang D, et al. Real-World Experience on Omalizumab Treatment for Patients with Normocomplementemic Urticarial Vasculitis. *J Asthma Allergy.* 2021;14:433- 7.

96. Aurich S, Simon JC, Treudler R. Omalizumab does not improve skin lesions in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2017;31(9):e395-7.
97. Díez LS, Tamayo LM, Cardona R. [Omalizumab: therapeutic option in chronic spontaneous urticaria difficult to control with associated vasculitis, report of three cases]. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. déc 2013;33(4):503-12.
98. Warin RP. Urticarial vasculitis. *Br Med J Clin Res Ed*. 18 juin 1983;286(6382):1919-20.
99. Phanuphak P, Kohler PF, Stanford RE, Schocket AL, Carr RI, Claman HN. Vasculitis in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. juin 1980;65(6):436-44.
100. García-García B, Aubán-Pariente J, Munguía-Calzada P, Vivanco B, Argenziano G, Vázquez-López F. Development of a clinical-dermoscopic model for the diagnosis of urticarial vasculitis. *Sci Rep*. 8 avr 2020;10(1):6092.
101. Suh KS, Kang DY, Lee KH, Han SH, Park JB, Kim ST, et al. Evolution of urticarial vasculitis: a clinical, dermoscopic and histopathological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mai 2014;28(5):674-5.
102. Krause K, Mahamed A, Weller K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: an open-label study. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2013;132(3):751-754.e5.
103. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2019;143(2):458-66.
104. Navarro-Navarro I, Jiménez-Gallo D, Villegas-Romero I, Linares-Barrios M. Use of omalizumab in the treatment of hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Dermatol Ther*. mars 2020;33(2):e13237.
105. Pérez Codesido S, Rosado Ingelmo A, Gómez de la Fuente E, García García E, Privitera Torres M, Tejedor Alonso MA. Successful Treatment of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis With Omalizumab: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. juin 2020;30(3):211-2.
106. Ramírez Del Pozo ME, Martínez Saenz NP, Vera JG, Tiro JL. 274 Vasculitic Urticaria Treated with Omalizumab. Case Report. *World Allergy Organ J*. 17 févr 2012;5(Suppl 2):S106.
107. Nucera E, Basta F, Buonomo A, Mezzacappa S, Margiotta DP, Antonelli Incalzi R, et al. A Case of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome Successfully Treated With Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(6):382-4.
108. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Ann Dermatol Venereol*. déc 2018;145(12):735-40.

109. Broekaert SMC, Böer-Auer A, Kerl K, Herrgott I, Schulz X, Bonsmann G, et al. Neutrophilic Epitheliotropism is a Histopathological Clue to Neutrophilic Urticarial Dermatitis. *Am J Dermatopathol.* janv 2016;38(1):39- 49.
110. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol.* mars 2008;144(3):392- 402.

AUTEUR : Nom : BENARAB

Prénom : Sarah

Date de soutenance : 13 octobre 2022

Titre de la thèse : Profil clinique des vascularites urticariennes anatomopathologiques : étude rétrospective

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Dermatologie et vénérologie*

DES + FST/option : *Dermatologie et vénérologie*

Mots-clés : vascularite urticarienne, angéite leucocytoclasique, urticaire

Résumé :

Introduction : Le diagnostic de vascularite urticarienne (VU) est difficile car il n'existe pas de critères de classification. Il est, généralement, obtenu par la coexistence d'une urticaire et d'une vascularite. Nous avons souhaité caractériser le profil des patients pour lesquels l'examen histologique cutané a conclu à une VU.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude descriptive basée sur une cohorte rétrospective monocentrique. Nous avons inclus via une recherche par codes ADICAP les patients adultes dont les examens histologiques cutanés réalisés dans notre CHU, du 01/01/2000 au 31/12/2021, comportaient un code « angéite leucocytoclasique » et « urticaire ». Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques de ces patients ont ensuite été recueillies via le dossier médical.

Résultats : Nous avons classé 61 patients en 4 groupes selon le diagnostic retenu par les cliniciens prenant en charge le patient. Parmi eux, il avait été retenu 14 diagnostics de VU, 19 d'urticaire, 15 diagnostics indéterminés (classés en l'absence d'éléments orientant vers un diagnostic précis) et 13 autres diagnostics. Certaines caractéristiques classiquement associées aux VU étaient retrouvées de façon fréquente chez les patients du groupe Urticaire : caractère fixe (37%), nécrose fibrinoïde (44%), immunofluorescence directe (IFD) positive (13%). Les antihistaminiques (AH), utilisés en monothérapie, étaient efficaces, en totalité ou partiellement, pour tous les patients dans les groupes Urticaire et VUN.

Conclusion : Notre étude a confirmé que la présence de signes de VU à la biopsie cutanée (y compris avec nécrose fibrinoïde et IFD positive) pouvait correspondre à des situations cliniques différentes ne correspondant pas toujours à un tableau clinique de VU et pouvant se rencontrer chez des patients atteints d'UC typique avec une bonne réponse aux AH. Pour de nombreux patients, une présentation clinique atypique n'a pas permis de retenir un diagnostic précis, ce qui suggère un spectre continu de maladie entre certaines UC et les VU. La biopsie cutanée ne peut donc pas à elle seule discriminer VU et UC, hormis en cas d'atteinte systémique ou d'anomalie immunologique dans le groupe VU hypocomplémentémique orientant le diagnostic sans l'apport de la biopsie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs : Monsieur le Docteur Sébastien SANGES

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Madame le Docteur Marie VERHASSELT-CRINQUETTE

Directeur de thèse : Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE