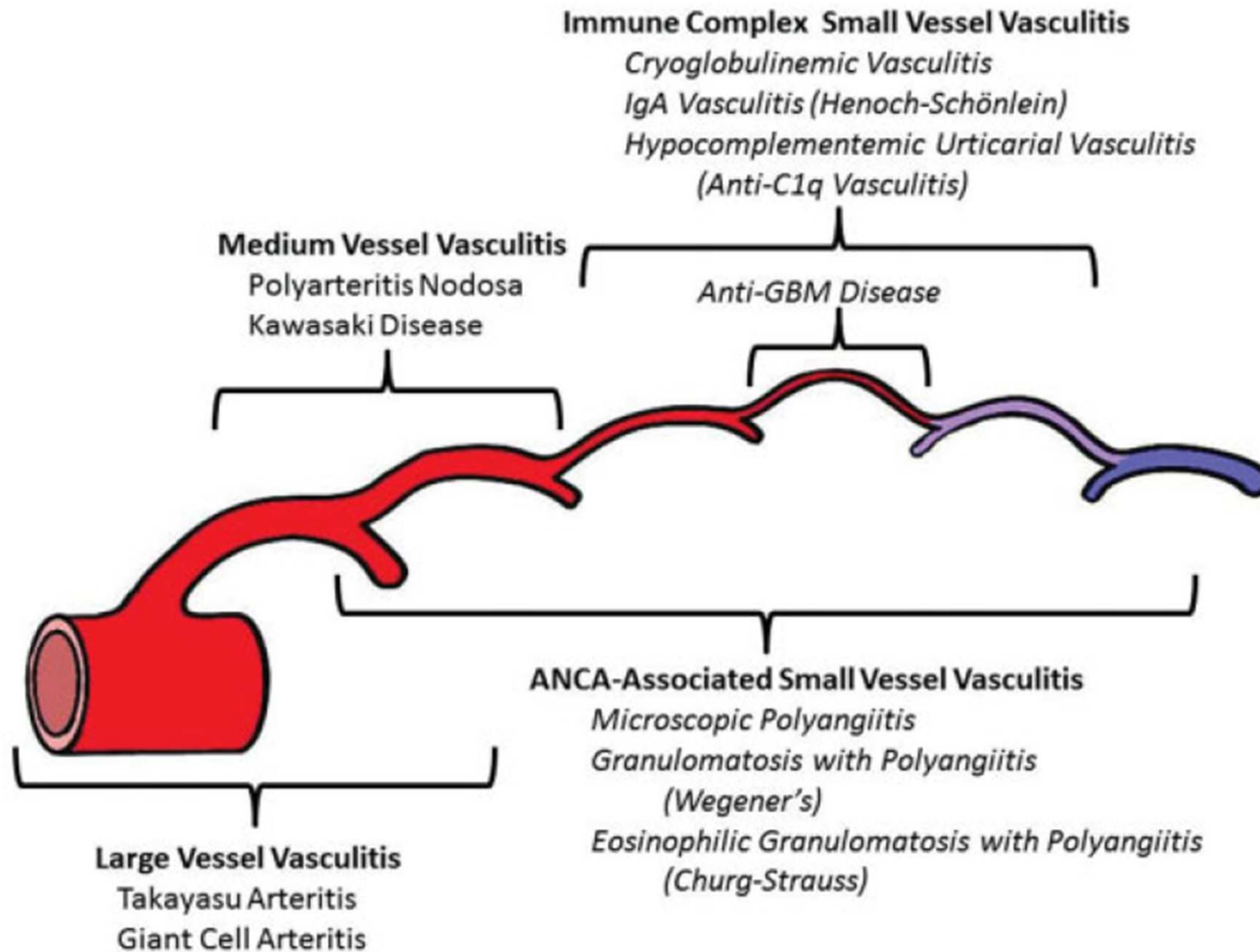


Vascularites au cours des maladies auto-immunes

Benjamin Terrier
Service de Médecine Interne
Hôpital Cochin

Nomenclature de Chapel Hill 2012



Nomenclature de Chapel Hill 2012

Variable vessel vasculitis (VVV)

Behçet's disease (BD)

Cogan's syndrome (CS)

Single-organ vasculitis (SOV)

Cutaneous leukocytoclastic angiitis

Cutaneous arteritis

Primary central nervous system vasculitis

Isolated aortitis

Others

Vasculitis associated with systemic disease

Lupus vasculitis

Rheumatoid vasculitis

Sarcoid vasculitis

Others

Vasculitis associated with probable etiology

Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis

Hepatitis B virus-associated vasculitis

Syphilis-associated aortitis

Drug-associated immune complex vasculitis

Drug-associated ANCA-associated vasculitis

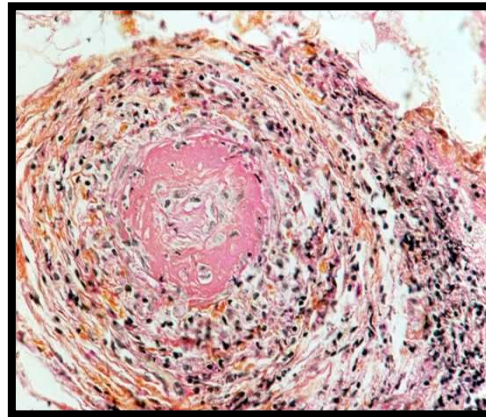
Cancer-associated vasculitis

Others

**Maladies
autoimmunes**

Cryoglobuline

**Traitement
des MAI**



ANCA

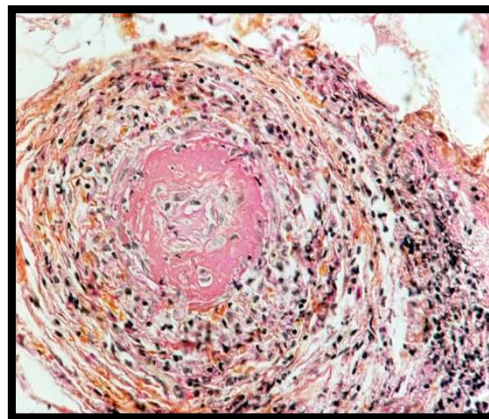
**Complexes
immuns**

**Maladies
autoimmunes**

Cryoglobuline

***PR
LES
Sjögren***

**Traitement
des MAI**



ANCA

**Complexes
immuns**

Vascularite rhumatoïde

➤ Taux de mortalité à 2 ans

- **22%** *Voskuyl, AR 1996*
- **28%** *Vollertsen, Medicine 1999*
- **29%** *Puéchal, AR 1995*

➤ Taux de mortalité à 5 ans

- **33%** *Voskuyl, AR 1996*
- **40%** *Vollertsen, Medicine 1999*
- **43%** *Puéchal, AR 1995*

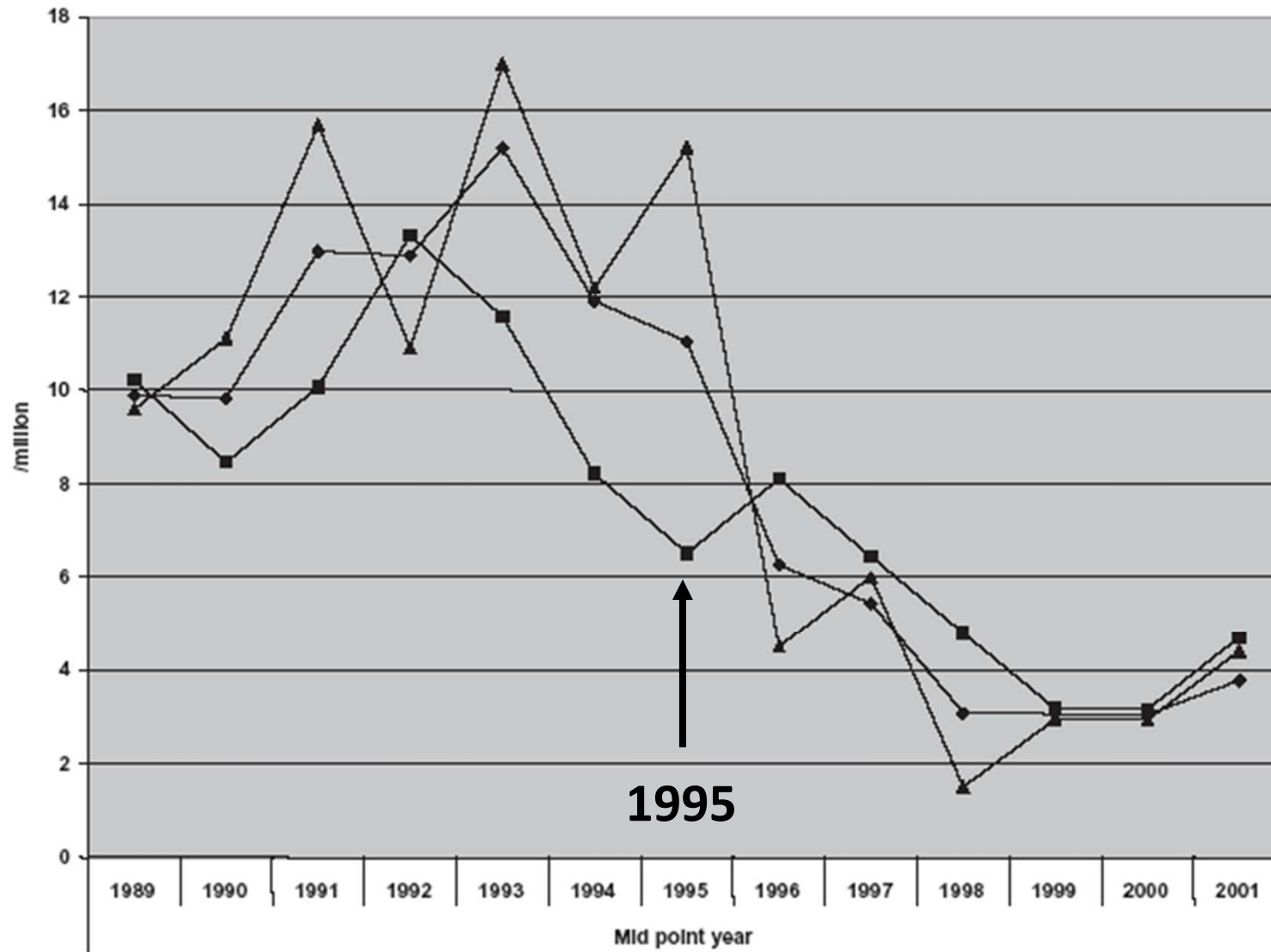
➤ Taux de mortalité à 10 ans

- **54%** *Voskuyl, AR 1996*
- **55%** *Puéchal, AR 1995*

Vascularite rhumatoïde

- Diminution de l'incidence depuis le milieu des années 1990
- Région de Rochester (MN, USA)
- Diminution de prévalence
- Incidence cumulée à 10 ans de vascularite rhumatoïde selon l'année de diagnostic de PR
 - 1985-1994: 3.6% (*Turesson ARD 2003, Turesson AR 2004*)
 - 1995-2007: 0.6% (*Myasoedova J Rheumatol 2011*)
- Vétérans US
- Diminution de prévalence dans les années 2000-2001 (Bartels, AR, 2009)

Vascularite rhumatoïde



Facteurs associés à la vascularite rhumatoïde

- Hommes > femmes
- Longue histoire de PR érosive
- Séropositivité forte
- Nodules rhumatoïdes

Voskuyl ARD 1996; Turesson J Rheum 2008

- Tabagisme

Struthers, Rheumatol Int, 1981; Turesson, AR, 2008

- HLA DRB1(*0401/*0401; *0401/*0404; *0401/*0101)

Weyand, JCI, 1992; Gorman, AR, 2004; Turesson, ART, 2005

- KIR-2DS2

Yen, J Exp Med, 2001

- HLAC*3 allele

Yen, J Exp Med, 2001; Turesson, AR, 2006

Manifestations - Vascularite rhumatoïde

Manifestations cliniques	Littérature (n=398)
Manifestations cutanées (gangrène, ulcère, livédo, pyoderma, ...)	50-88
Neuropathie périphérique	42-73
Atteinte pulmonaire	11-34
Atteinte cardiaque	31-38
Atteinte rénale	6-20
Atteinte digestive	4-38
Atteinte oculaire (sclérite +++)	6-19
Atteinte du SNC	2-19
ANCA	29-43

Traitement - Vascularite rhumatoïde

- **Traitement conventionnel :**
 - **Corticoïdes + Cyclophosphamide (schéma vascularite)**
 - **Rémission complète : 50%**
 - **Rechutes : 25%**

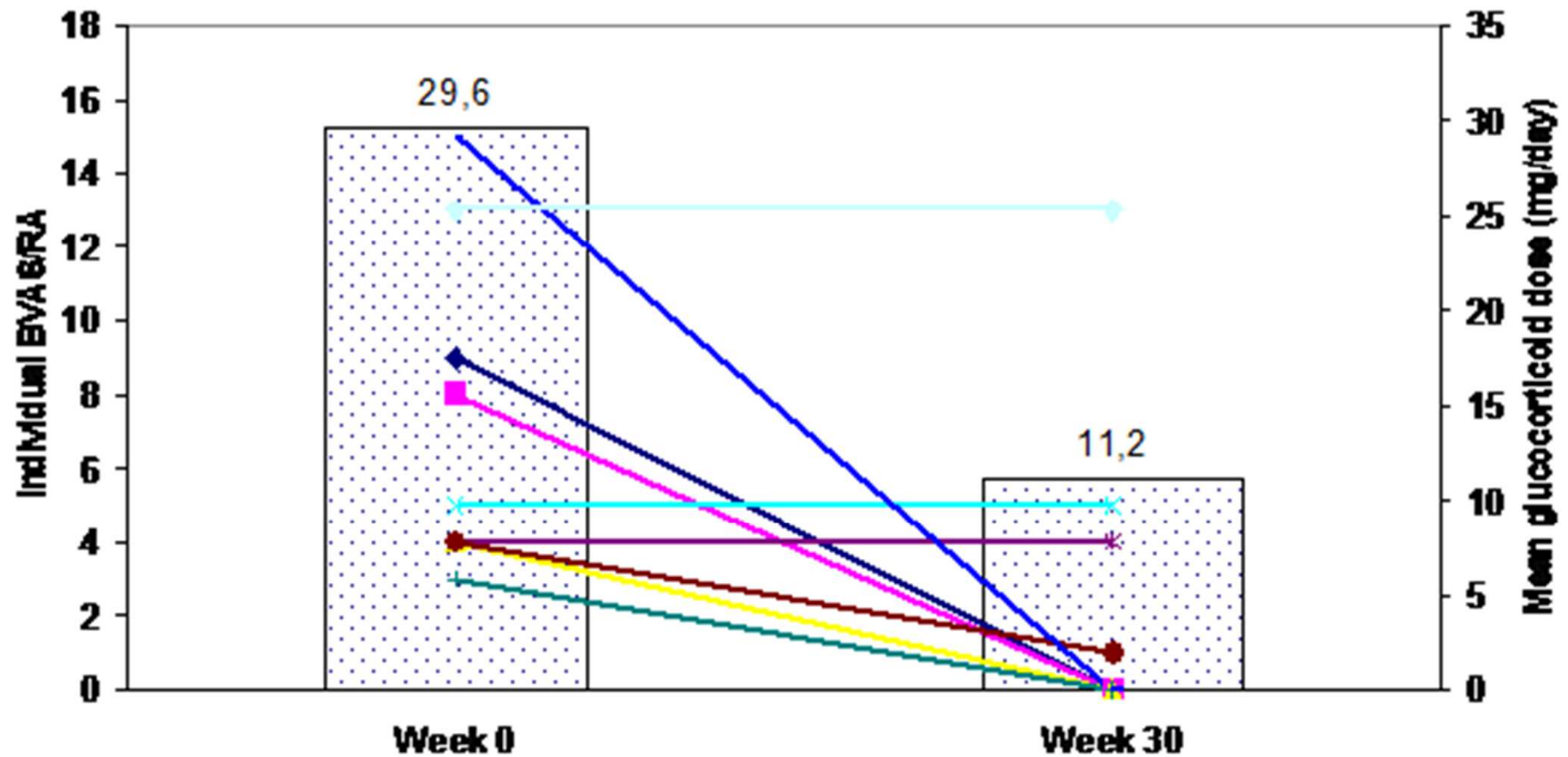
- **Entretien par azathioprine pour une durée de 12 à 18 mois (pas d'efficacité du méthotrexate)**

- **Echanges plasmatiques**
 - **Intérêt en cas de manifestations cutanées sévères**

Scott, Am J Med, 1984
Puéchal, AR, 1995

Traitement - Vascularite rhumatoïde

Anti-TNF α



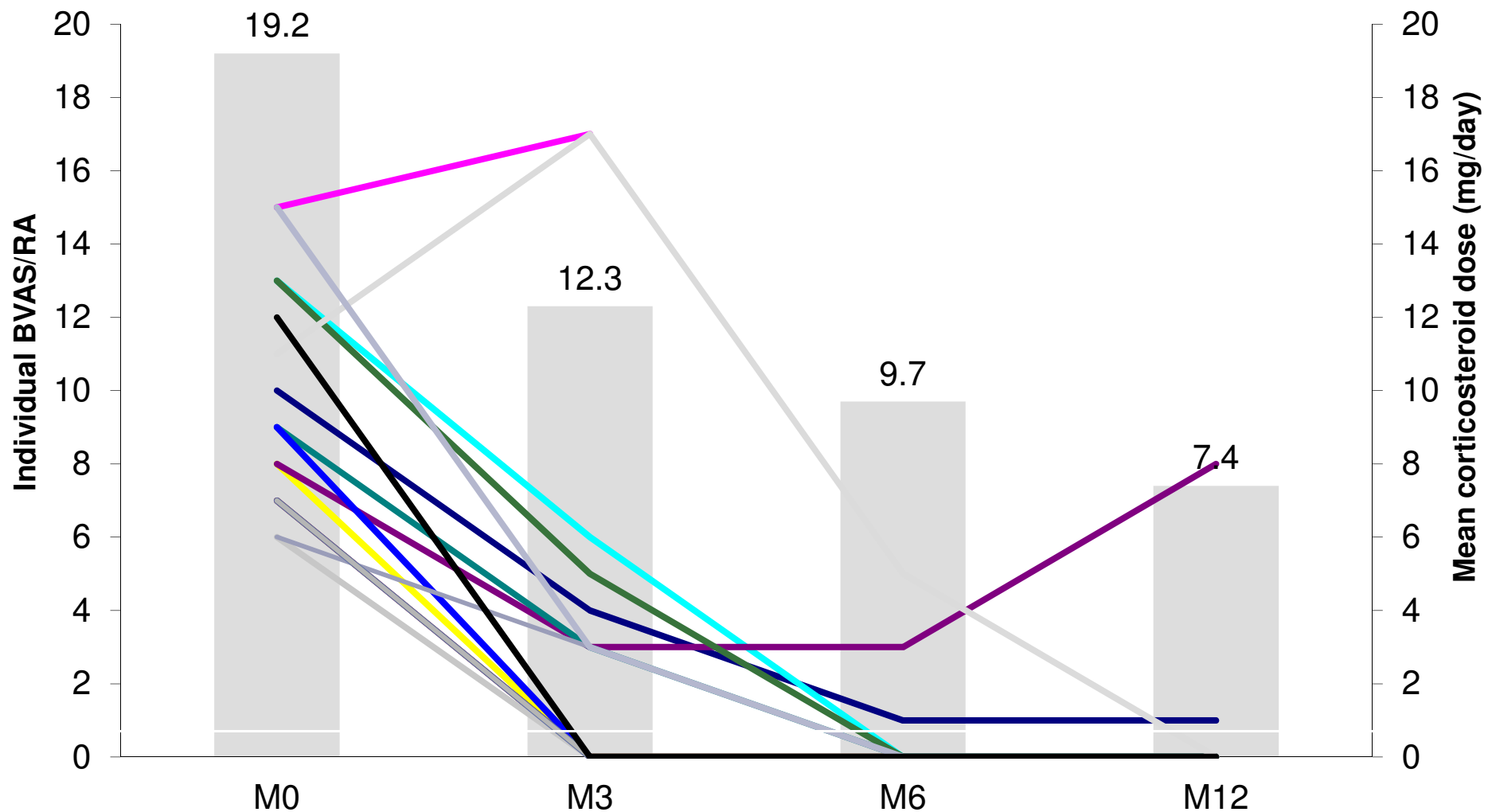
Traitement - Vascularite rhumatoïde

Anti-TNF α

- Taux de réponse: 66% des patients
- Rémission complète: 56% des patients
- 22% de rechutes
- Effets indésirables sévères:
 - Réaction cutanée diffuse à l'IFX : 1
 - Listeriose, choc septique, pneumocystose, candidémie, fatale : 1
 - Candidose digestive : 1
 - Infection cutanée à Staphylococque : 1

Traitement - Vascularite rhumatoïde

Anti-CD20



Puéchal, ACR, 2012

Conclusion - Vascularite rhumatoïde

- **Facteur pronostique péjoratif au cours de la PR**
- **Vascularite avec la survie globale la plus mauvaise**
- **Diminution de l'incidence au cours du temps**
- **Traitement conventionnel par CTC + CYC**
- **Anti-TNF α associés avec des taux d'infections et de rechute importants**
- **RTX intéressant en cas d'échec du traitement conventionnel**

Vascularite lupique

- Concomitante à poussée lupique
- Incidence cumulée : 23% à 5 ans, 41% à 10 ans
- Vascularite :
 - **Atteinte cutanéomuqueuse +++:** vasculite digitale douloureuse, purpura, papules, ulcères, urticaire, panniculite, ulcérations buccales, perforation cloison nasale
 - Atteinte viscérale
 - **Atteinte SNC +++**
 - Myélite transverse
 - Autres: rétine, intestin, HIA, ...

Vascularite lupique

- **Phénotype du LES :**
 - **Homme**
 - **Age jeune**
 - **Durée longue d'évolution**
 - **Myocardite**
 - **Psychose**
 - **Sérite**
 - **Raynaud**
 - **Leucopénie**

Traitement - Vascularite lupique

- **Intérêt de l'hydroxychloroquine en prévention**
- **Prise en charge thérapeutique conventionnelle
(adaptée à la sévérité)**

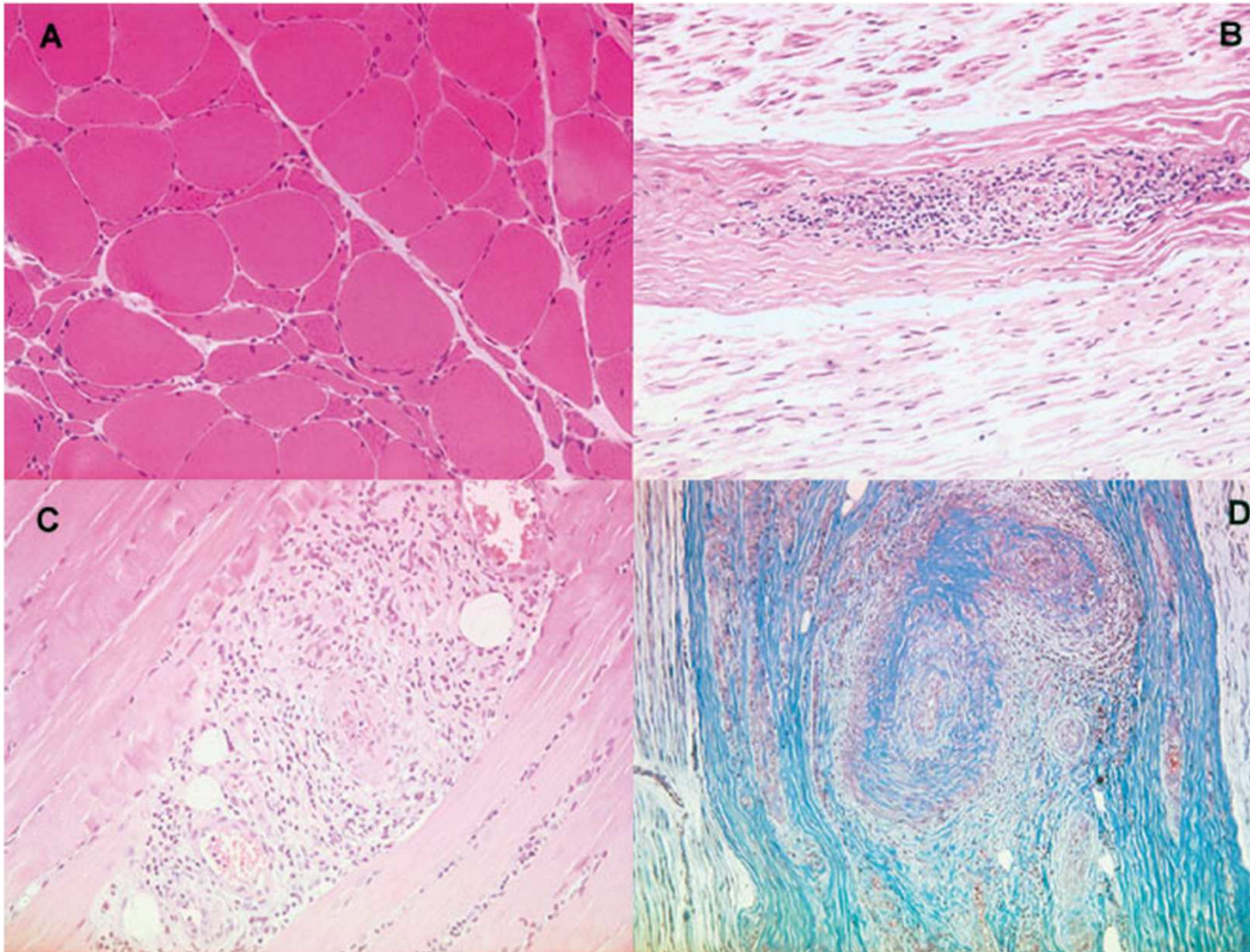
Vascularite au cours du SSp

- **Purpura hyergammaglobulinémique (γ -globulines > 20 g/l)**
- **Vascularite cryoglobulinémique**
- **Vascularite lymphocytaire ou PAN-like**
 - **Atteinte cutanée**
 - **Atteinte musculaire**
 - **Atteinte neurologique périphérique**

Vascularite au cours du SSp

- Purpura hyergammaglobulinémique (γ -globulines > 20 g/l)
- Vascularite cryoglobulinémique
- Vascularite lymphocytaire ou PAN-like
 - Atteinte cutanée
 - Atteinte musculaire
 - Atteinte neurologique périphérique

Vascularite au cours du SSp



Vascularite au cours du SSp

	No vasculitis (n = 18)	LV (n = 8)	NEV (n = 14)	P (LV vs NEV)†	P (vasculitis vs no vasculitis)†
Epidemiologic features					
Sex, no. female:male	13:5	7:1	13:1	NS	NS
Age at diagnosis of primary SS, median (range) years	53 (36–77)	60.5 (24–71)	64 (35–78)	NS	NS
Age at diagnosis of neuropathy, median (range) years	51 (37–76)	57.5 (29–67)	62 (39–79)	0.17	NS
Followup of neuropathy, median (range) months	79 (13–233)	116 (84–300)	45.5 (30–228)	0.003	NS
Characteristics of neuropathy					
Onset					
Acute-onset neuropathy‡	0/18 (0)	0/8 (0)	6/14 (43)	0.05	0.02
Type					
Multiple mononeuropathy	0/18 (0)	2/8 (25)	9/14 (64)	0.18	0.0003
Polyneuropathy	14/18 (78)	6/8 (75)	5/14 (36)	0.18	0.10
Ganglionopathy	5/18 (28)	0/8 (0)	0/14 (0)	NR	0.01
Clinical symptoms					
Pure superficial sensory	2/18 (11)	2/8 (25)	1/14 (7)	NS	NS
Profound with or without superficial sensory	11/18 (61)	1/8 (12)	1/14 (7)	NS	0.0007
Sensorimotor	5/18 (28)	5/8 (63)	12/14 (86)	NS	0.004
Electromyogram					
Sensorimotor involvement	10/18 (56)	6/8 (75)	13/13 (100)	NS	0.03

Vascularite au cours du SSp

	No vasculitis (n = 18)	LV (n = 8)	NEV (n = 14)	P (LV vs NEV)†	P (vasculitis vs no vasculitis)†
Extraglandular features of primary SS					
General symptoms	2/18 (11)	1/8 (12)	9/14 (64)	0.03	0.04
Vascular purpura	1/18 (6)	4/8 (50)	6/14 (43)	NS	0.01
Central nervous system involvement	4/18 (22)	2/8 (25)	1/14 (7)	NS	NS
Lymphoma§	1/18 (11)	1/8 (12)	1/14 (7)	NS	NS
Biologic features					
Anti-SSA antibodies	9/18 (50)	7/8 (88)	10/14 (71)	NS	0.10
Anti-SSB antibodies	5/18 (28)	5/8 (63)	7/14 (50)	NS	0.12
Increased C-reactive protein level	1/18 (6)	3/8 (38)	12/14 (86)	0.05	<0.0001
Rheumatoid factor	6/17 (35)	4/8 (50)	12/13 (92)	0.048	0.02
Cryoglobulinemia	4/18 (22)	4/8 (50)	7/14 (50)	NS	0.10
Hypocomplementemia	3/16 (19)	3/7 (43)	7/11 (64)	NS	0.04
Polyclonal hypergammaglobulinemia	2/18 (11)	3/8 (38)	6/14 (43)	NS	0.07
Monoclonal gammopathy	1/18 (6)	3/8 (38)	5/14 (36)	NS	0.03
Increased β_2 -microglobulin level	2/11 (18)	1/5 (20)	5/7 (71)	0.24	0.19
pANCA	0/18 (0)	2/8 (25)	2/12 (17)	NS	0.11

**Maladies
autoimmunes**

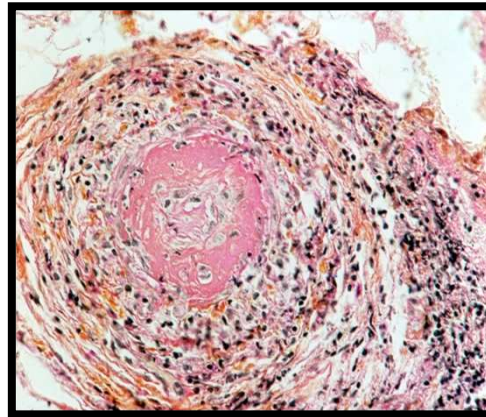
Cryoglobuline

Sjögren

LES

SSc, Sharp, PR

**Traitement
des MAI**



ANCA

**Complexes
immuns**

Cryoglobulinémies

TYPE I
(10-15%)



Ig monoclonale

CRYO MONOCLONALE

Lymphoproliférations B

TYPE II
(50-60%)



IgM monoclonale
+ IgG polyclonales

CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Infections chroniques +++ (VHC, VHB, ...)

Lymphoproliférations B

Maladies auto-immunes

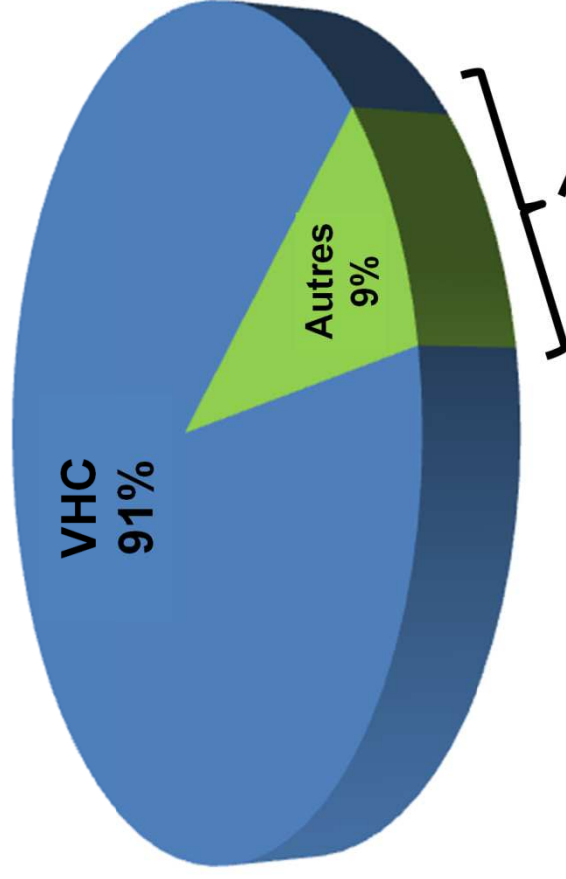
Essentielle

TYPE III
(30-40%)

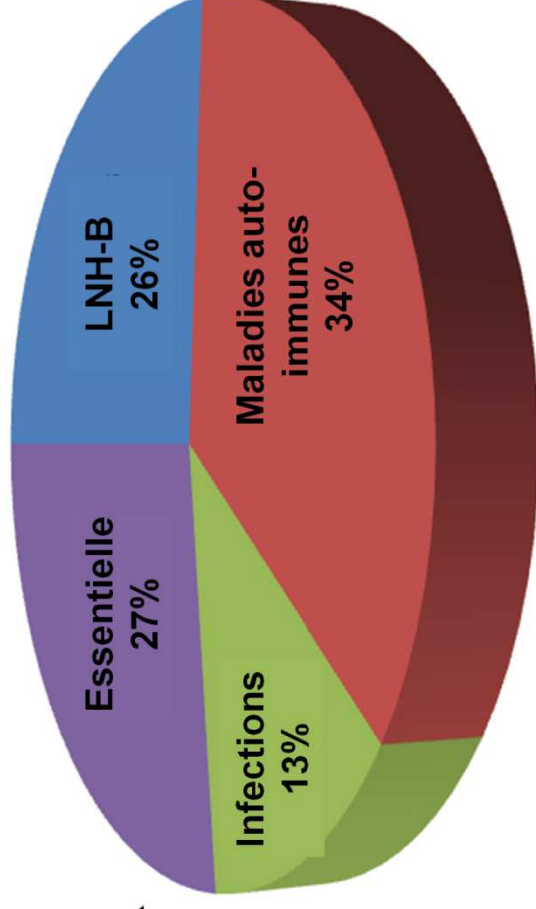


IgM et IgG
polyclonales

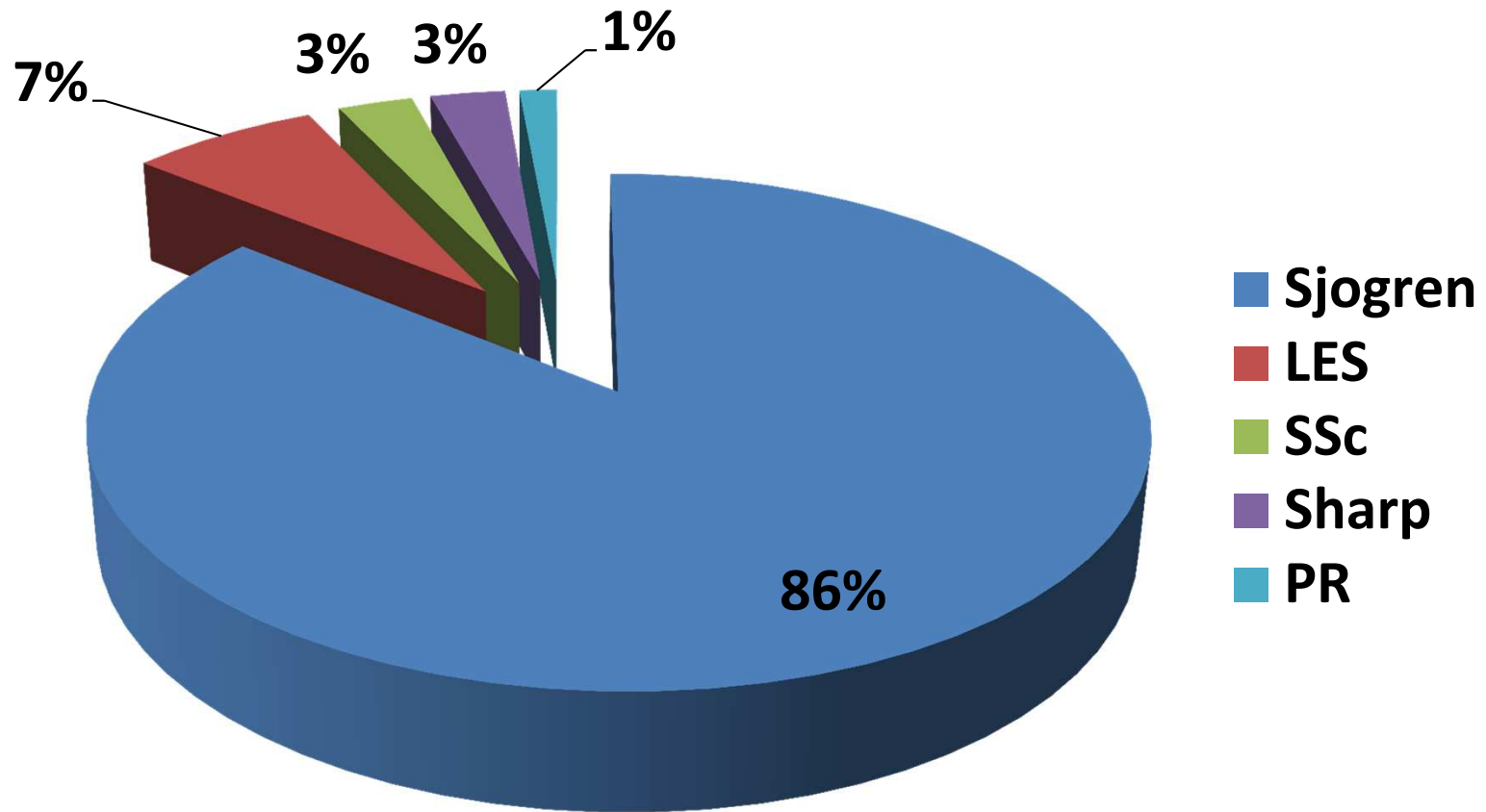
Cryoglobulinémies mixtes



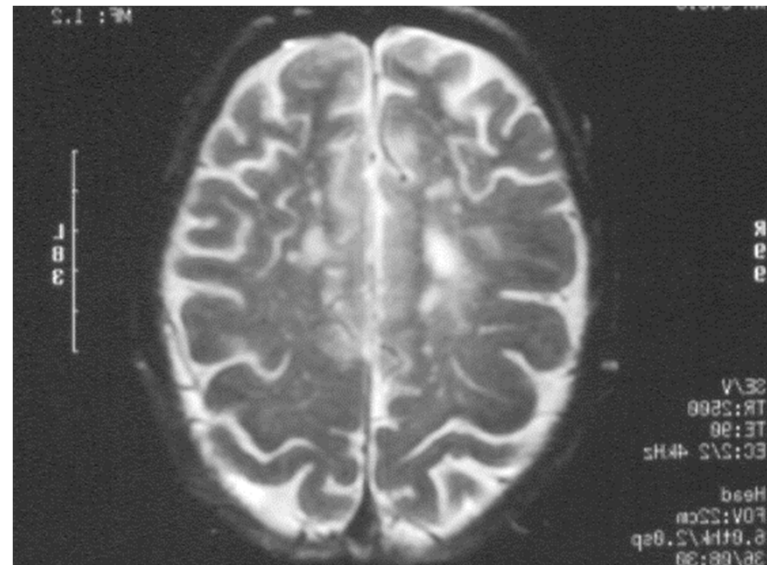
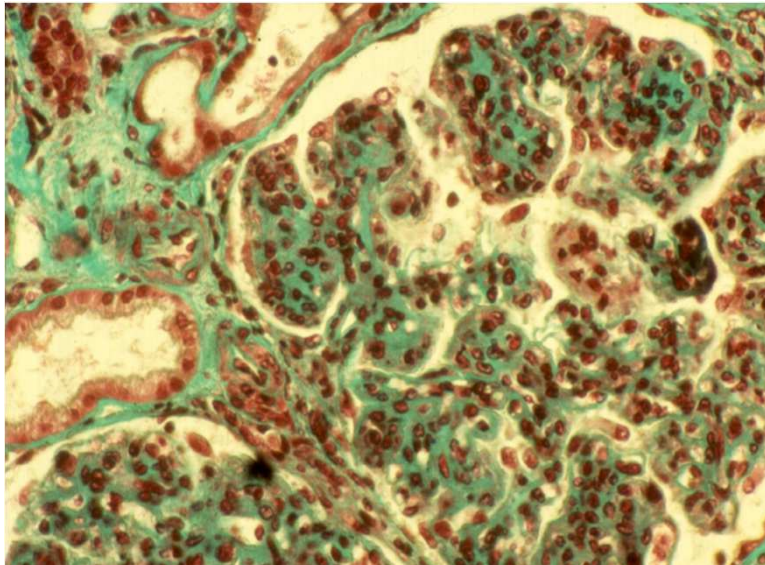
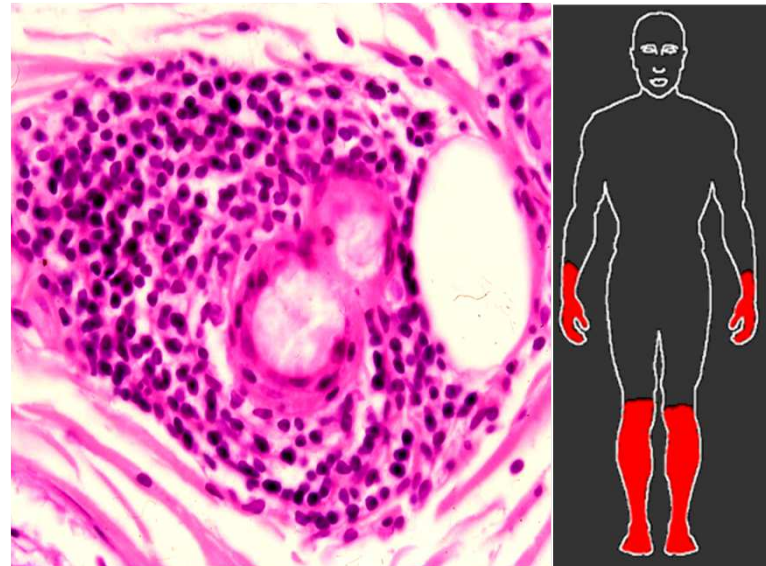
Virus de l'hépatite C +++



Cryoglobulinémies mixtes



Une vascularite systémique



Cryoglobulinémie et SSp

	Patients with MMC (n = 18)	Patients without MMC (n = 85)
Age in years, mean $\pm$ SD	61 $\pm$ 4	54 $\pm$ 3
Disease duration in years, mean $\pm$ SD	10 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2
No. male/no. female	0/18	5/80
Extraglandular manifestations, %	100†	49.5
Lymphoma development, %	85‡	1.5
Autoantibodies, %		
Ro/SS-A	83§	45
La/SS-B	7¶	41
RF	100#	64
Amount of cryoglobulin, mg/dl	6–134	NA

Cryoglobulinémie et SSp

Variables at diagnosis	Development of B-cell lymphoma		Death	
	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Parotid enlargement	6.37 (1.71–23.73)²	3.16 (0.60–16.67)	1.43 (0.49–4.19)	–
Parotid scint. III/IV	–	–	3.21 (0.93–11.03)	–
Systemic involvement	2.72 (0.73–10.6)	–	3.62 (1.59–8.19)³	4.51 (1.25–16.31)¹
Vasculitic involvement	2.91 (0.60–14.05)	–	5.23 (2.30–11.92)⁴	4.58 (1.06–19.87)¹
SGS grades 3 or 4	–	–	1.06 (0.17–10.51)	–
ANA ≥ 1/80	1.45 (0.30–6.97)	–	1.26 (0.47–3.37)	–
Anti-Ro/La antibodies	1.30 (0.35–4.85)	–	1.30 (0.59–2.87)	–
RF ≥ 25 UI/l	1.02 (0.28–3.83)	–	1.45 (0.65–3.24)	–
C3 levels <0.82 g/l	7.54 (1.46–39.01)¹	7.54 (1.46–39.01)	3.47 (1.00–12.00)¹	1.53 (0.23–10.54)
C4 levels <0.11 g/l	3.57 (0.69–18.43)	–	5.52 (2.14–14.24)⁴	5.47 (1.43–20.86)¹
Cryoglobulins >1%	4.30 (0.79–23.53)	–	5.09 (1.96–13.18)⁴	4.58 (1.06–19.87)¹

**Maladies
autoimmunes**

Cryoglobuline

**Traitement
des MAI**



ANCA

**Complexes
immuns**

*Sclérodermie
Sjögren
LES*

Vascularites au cours de la sclérodermie

Systemic Vasculitis During the Course of Systemic Sclerosis

Report of 12 Cases and Review of the Literature

Thomas Quéméneur, MD, Luc Mouthon, MD, PhD, Patrice Cacoub, MD, PhD, Olivier Meyer, MD, Ulrique Michon-Pasturel, MD, Philippe Vanhille, MD, Pierre-Yves Hatron, MD, Loïc Guillevin, MD, and Eric Hachulla, MD, PhD

Parmi les 12 patients :

- **9 patients avec vascularite associée aux ANCA**
- **3 patients avec cryoglobulinémie mixte**

AAV au cours de la sclérodermie

	Present Report	Literature Review	Total
n	9	42	51
Sex ratio (F/M)	9/0	33/9	42/9
Characteristics of SSc			
Mean age at first manifestations of SSc, yr	48.7	NR	
Mean age at diagnosis of SSc, yr	53.1	51.5	51.8
Subtype (diffuse/limited)	0/9	12/27	12/36
Manifestations of SSc			
History of digital ulceration	4/9	5/42	17.6%
Pulmonary hypertension	1/9	1/42	3.9%
Interstitial lung disease	8/9	26/42	66.7%
Esophageal involvement	7/9	22/42	56.9%
ANA	8/9	37/42	88.2%
Anti-centromere	1/9	8/42	17.6%
Anti-Scl-70	5/9	25/42	58.8%
Other	1/9	5/42	11.8%
Treatment for SSc before AASV diagnosis			
Corticosteroids	2/9	9/42	21.6%
Methotrexate	0/9	1/42	2 %
Cyclophosphamide	1/9	2/42	5.9%
D-penicillamine	2/9	13/42	29.4%
Other	1/9	7/42	15.7%

AAV

PAM : n=7

Vascularite limitée
au rein : n=2

AAV au cours de la sclérodermie

	Present Report	Literature Review	Total
n	9	42	51
Age at diagnosis of AASV, yr	60.2	59	59.2
Delay between diagnosis of SSc and AASV (yr)	7.1	8.6	8.3
Histologically confirmed	9/9	38/42	92.1%
Type MPA/RLV/other	7/2/0	24/17/1	31/19/1
ANCA			
p-ANCA	6/7	35/35	41/42
anti-MPO	8/9	38/39	46/48
Manifestations of AASV			
Renal	3/9	36/42	76.5%
Pulmonary	0/9	15/42	29.4%
Neurologic	6/9	2/42	15.7%
Cutaneous	5/9	7/42	23.5%
Other	3/9	6/42	17.6%
FFS>1	3/9	38/42	80.4%
Treatment for AASV			
Corticosteroids	9/9	33/42	82.4%
Cyclophosphamide	6/9	29/42	68.6%
Other	3/9	4/42	13.7%

AAV au cours du LES

- **Environ 30 cas décrits**
- **Phénotype du LES :**
 - **Atteinte articulaire**
 - **Péricardite/Sérite**
 - **Cytopénie**
- **Phénotype des AAV :**
 - **Anti-MPO +++ (96%)**
 - **Atteinte rénale (GNEC)**
- **Présentation sévère (syndrome pneumo-rénal)**

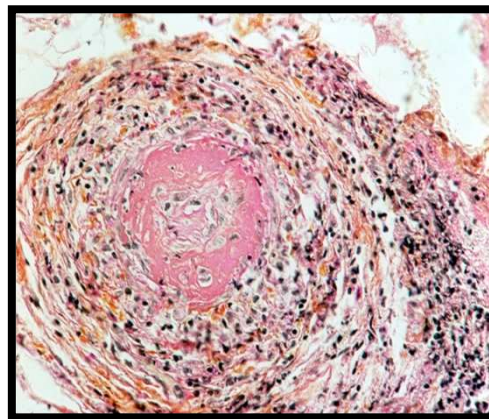
AAV au cours du SSp

- **Encore plus rare**
- **ANCA de spécificité anti-MPO**
- **Phénotype de la vascularite:**
 - **Atteinte rénale (GNEC)**
 - **Neuropathie périphérique**
 - **Vascularite cutanée**
- **Présentation sévère (syndrome pneumo-rénal)**

**Maladies
autoimmunes**

Cryoglobuline

**Traitement
des MAI**



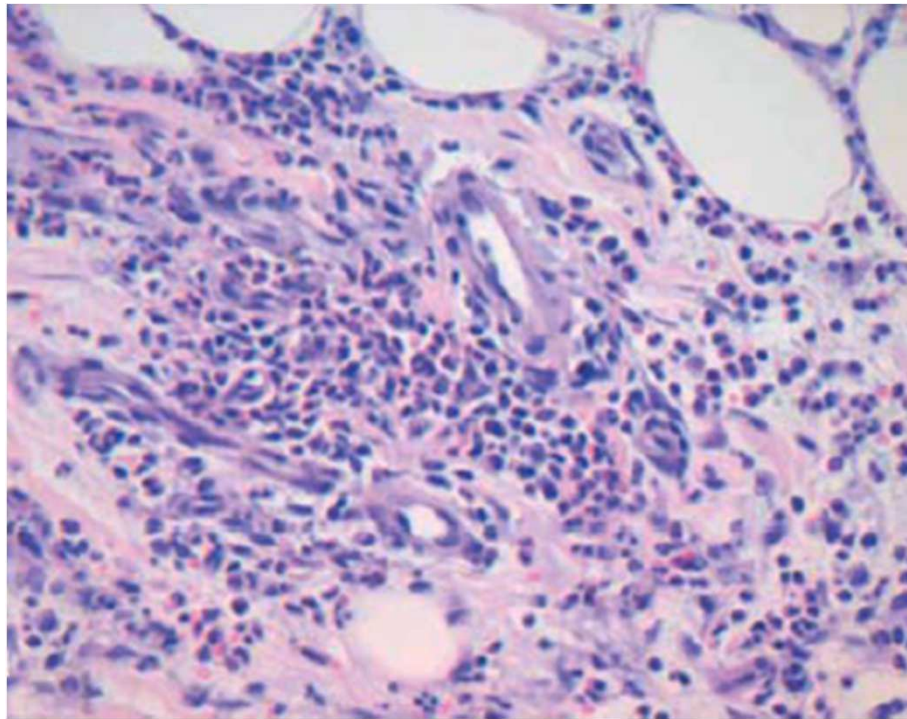
ANCA

**Complexes
immuns**

Anti-C1q



HUVS



Agnello, J Invest Dermatol, 1976
McDuffie, Mayo Clin Proc, 1973
Schwartz, Mayo Clin Proc, 1982

Syndrome de vascularite urticarienne hypocomplémentémique

Critères diagnostiques SVUH

Critères majeurs

Urticaire chronique

Hypocomplémentémie

Critères mineurs

Vascularite leucocytoclasique

Arthralgies/arthrites

Uvéite/épisclérite/conjonctivite

Glomérulonéphrite

Douleur abdominale

Anticorps anti-C1q

HUVS

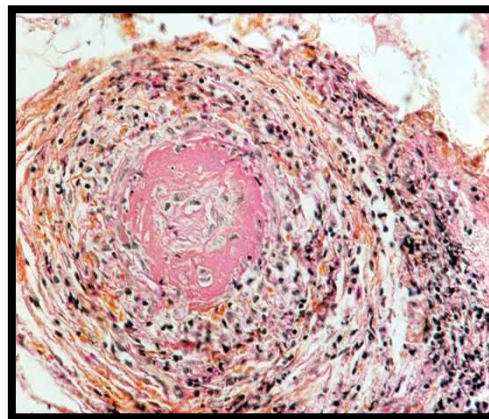
Caractéristiques	n=53
Age, années	48 ± 15
Sexe féminin	39 (74%)
Type de VUH	
Isolée	42 (79%)
Associée	11 (21%)
<i>LES</i>	9
<i>Sjögren</i>	2
<i>Sclérodermie</i>	1
<i>Cancer</i>	1
Simple	17 (32%)
Systémique (2 critères)	36 (68%)

**Maladies
autoimmunes**

Cryoglobuline

**Traitement
des MAI**

PTU
Anti-TNF α



ANCA

**Complexes
immuns**

Propylthiouracile (PTU)

- **Maladie de Basedow, PTU**
- **ANCA dirigés contre un épitope de la chaîne lourde de la MPO associés à la survenue de vascularite**
- **Le PTU lie la MPO et en modifie la conformation**
- **Le PTU s'accumule dans les PNN et est oxydé par la MPO et le peroxyde d'hydrogène en une forme réactive**
- **Cette forme réactive est immunogène (rupture de tolérance vis-à-vis de la MPO); l'arrêt du traitement ne suffit pas toujours à faire régresser les lésions de vascularite**

Anti-TNF- α

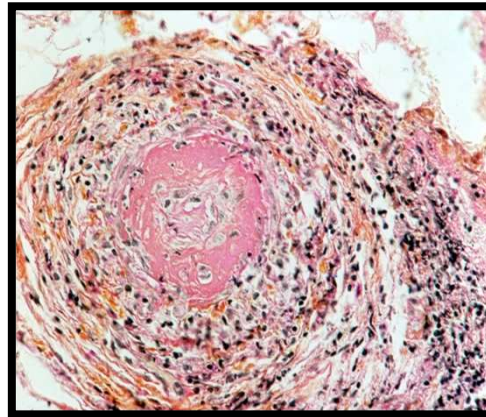
- $\pm$ 140 cas publiés
- Infliximab ou etanercept voire adalimumab
- Lien de causalité ?
- Délai variable : 4,2 mois (9 j, 14 mois)
- Atteinte cutanée quasi-constante
- Possibilité de manifestations systémiques rarement : SNP, GN parfois extra-cap $\pm$ IgA, sérite, sclérite, ...
- Vascularite leucocytoclasique >>> vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre
- Réintroduction : rechutes non rares, parfois avec autre anti-TNF
- Evolution souvent rapidement favorable à l'arrêt, justifiant parfois CTC $\pm$ CYC

Jarrett, J Rheumatol, 2003
Saint Marcoux, Revue Rhum, 2006
Mohan, J Rheumatol, 2004

**Maladies
autoimmunes**

Cryoglobuline

**Traitement
des MAI**



ANCA

**Complexes
immuns**



CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte

www.maladiesautoimmunes-cochin.org



www.vascularites.org

