

Vascularites et infections

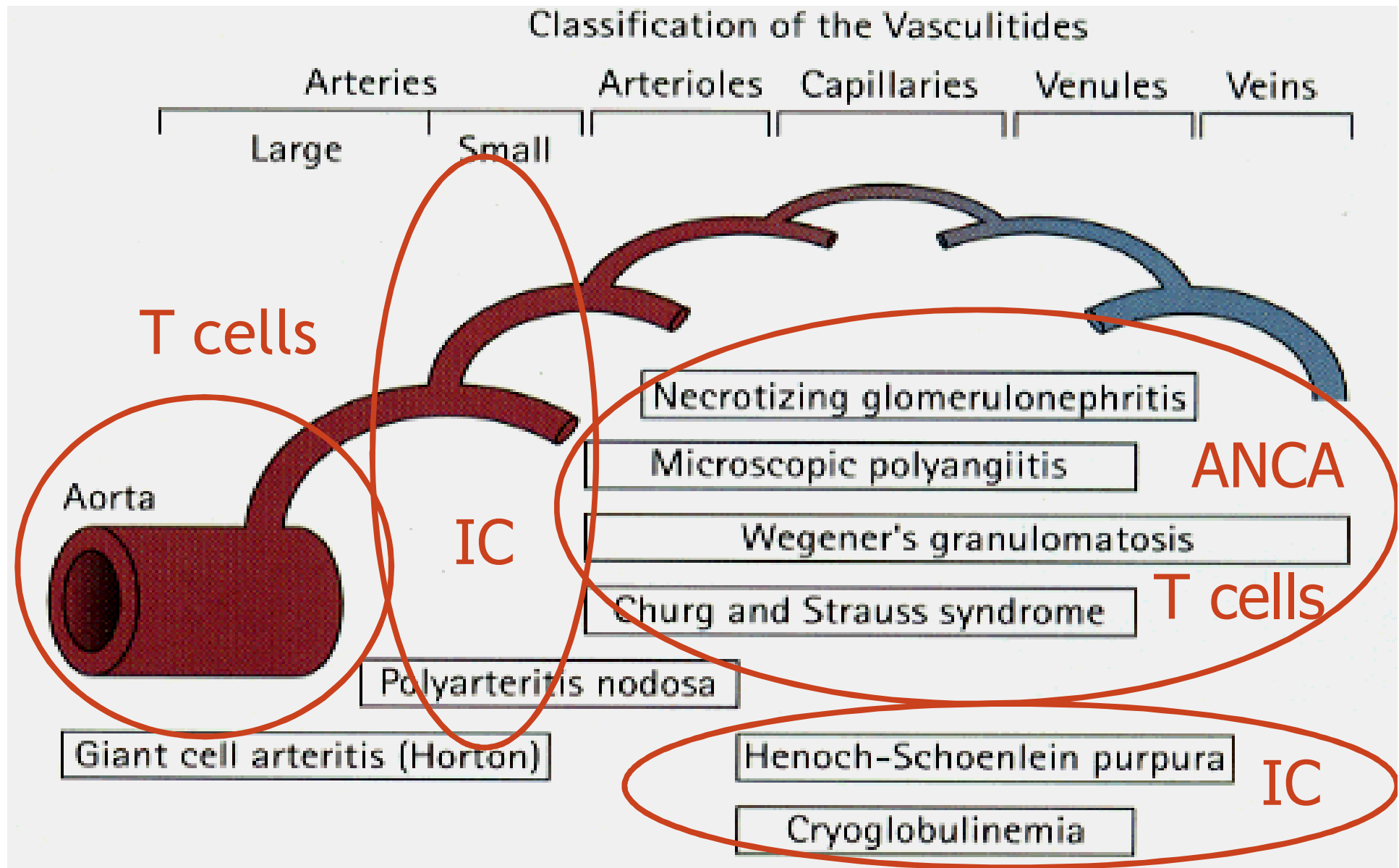
Loïc GUILLEVIN
Hôpital Cochin, Paris



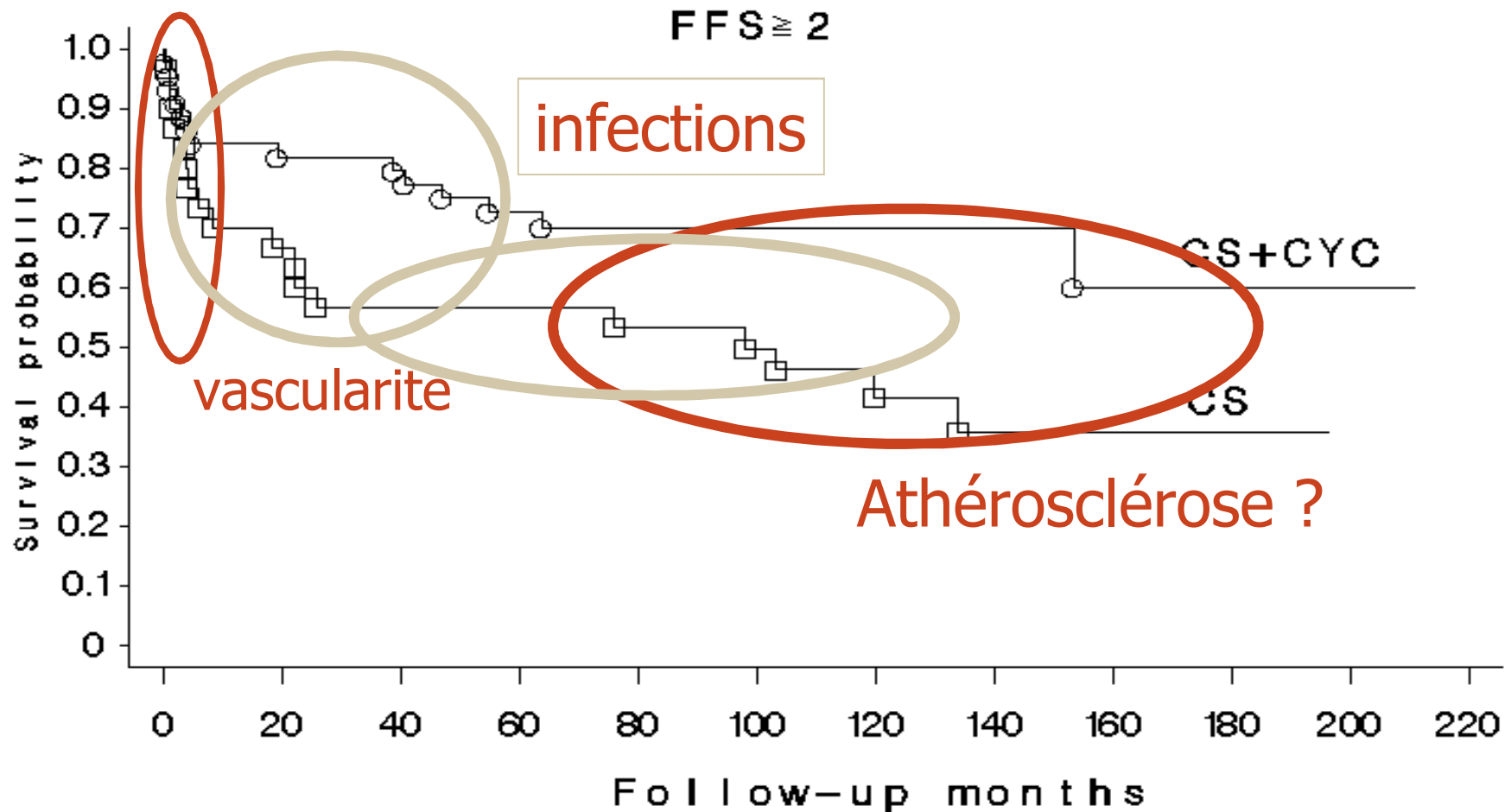
Quels liens entre vascularites et infections ?

- Certaines vascularites sont la conséquence d'infections
 - Périartérite noueuse due au VHB
 - Cryoglobulinémie due au VHC
 - Vascularites des infections par le VIH
- Le traitement des vascularites favorise la survenue d'infections
 - Place des corticoïdes et des immunosuppresseurs

Chapel Hill nomenclature

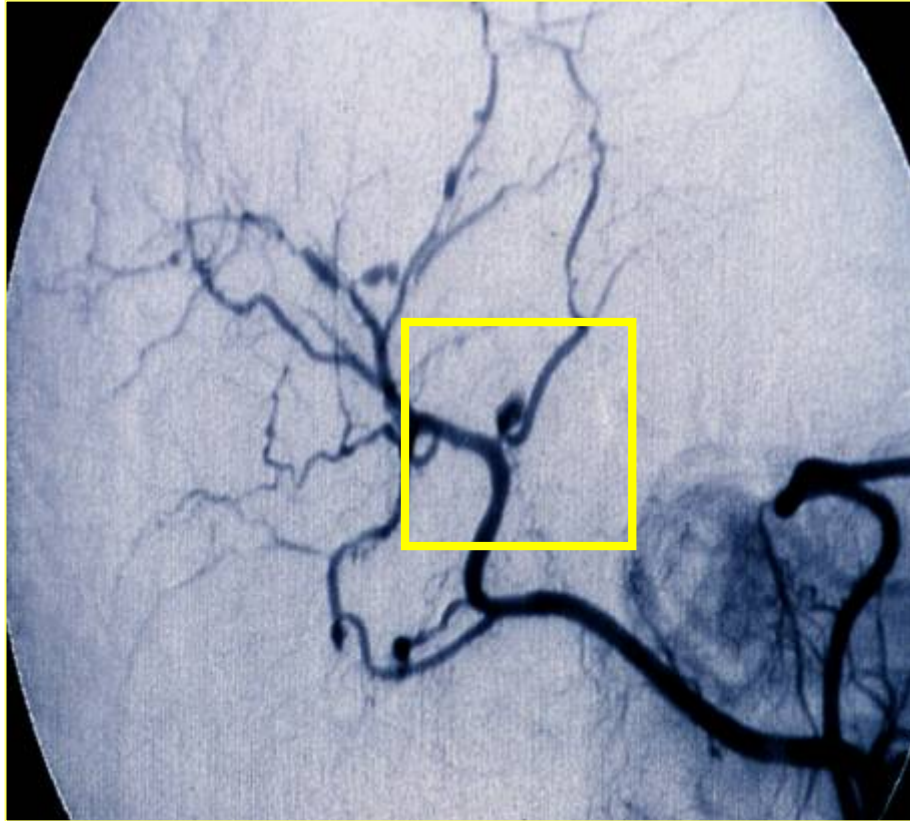


Survie chez 215 patients en fonction du traitement et du FFS

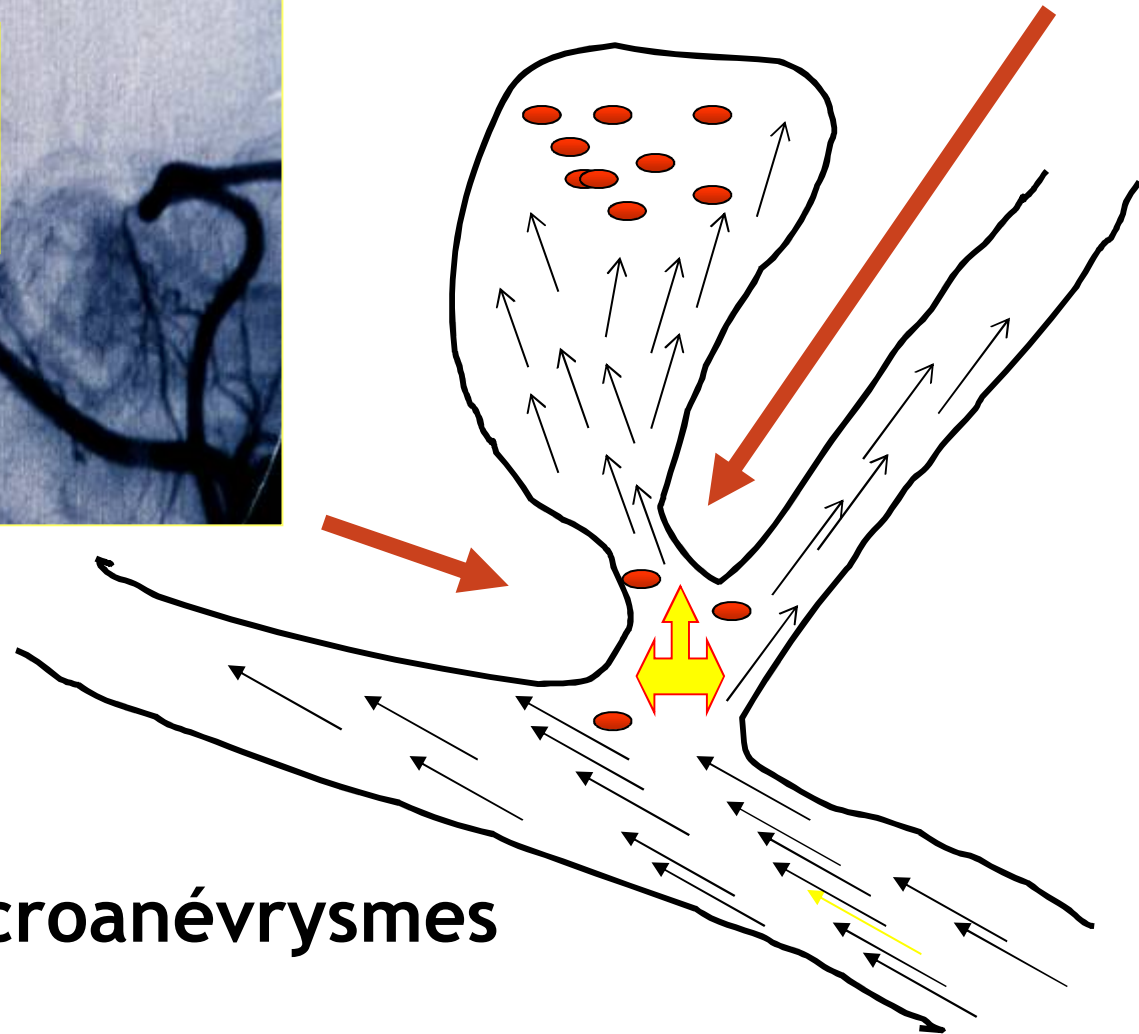


La PAN due au VHB



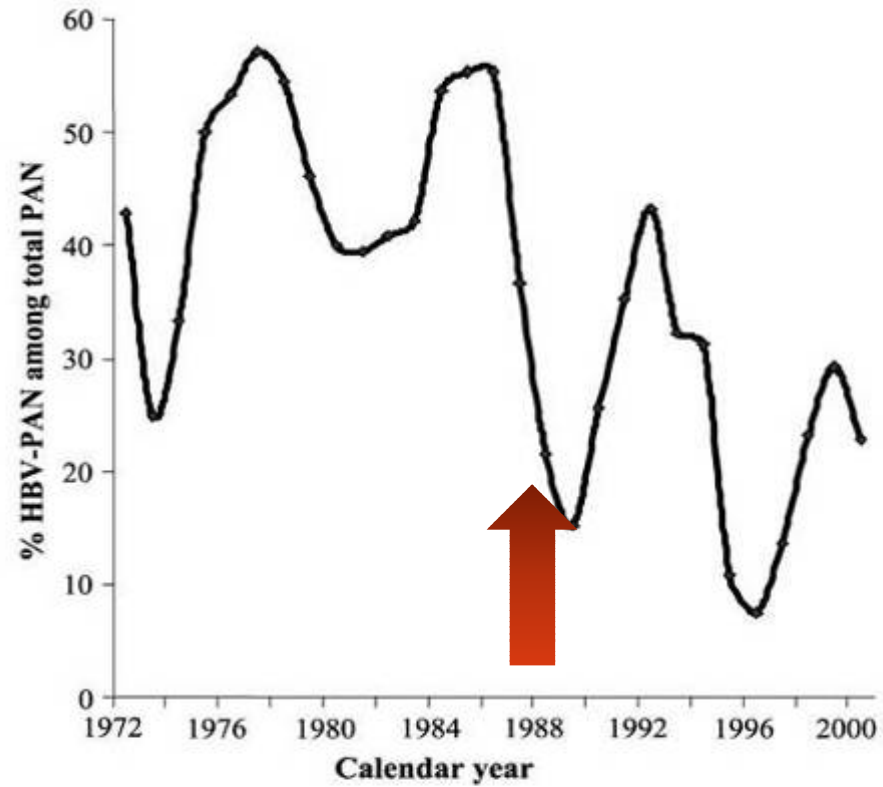


Lésions endothéliales



Formation des microanévrismes

Pancreatic cancer epidemiology in the United States 1972-2002



No. of PAN	Period 1972-1979							Period 1980-1989							Period 1990-2002							Total										
HBV	2	0	1	1	1	4	3	1	2	3	5	7	6	6	17	8	6	4	1	2	8	2	6	2	2	0	1	6	3	3	2	115
Non-HBV	0	2	2	2	2	2	3	1	1	5	9	9	8	9	8	8	9	14	17	8	7	7	7	7	8	18	11	15	7	7	13	226

Guillevin et al. Medicine 2005

PAN associée au VHB - 115 patients

INCUBATION

- Incubation
 - 596 +/- 628 jours
 - 7/12 patients, < 1 an
- Hépatite chez 32 patients
 - Chez 17 patients, la PAN survint en même temps ou immédiatement après le début de la PAN

PAN associée au VHB - 115 patients

CO-INFECTIONS

- HCV
 - 4 patients
- HIV
 - Aucun patient au moment de la PAN
 - 2 patients ont été infectés ensuite

Périartérite noueuse

	All	PAN	HBV-PAN	
Number of patients	351	228	123	0.11
Mean age at diagnosis (yr, \pm SD)	51.1 \pm 17	50.7 \pm 18	51.7 \pm 16	0.55
Sex ratio M/F	1.8	1.6	2.2	0.11
Delay between 1st signs and diagn. (mo, \pm SD)	7.3 \pm 23	8.8 \pm 27	4.7 \pm 12	0.08

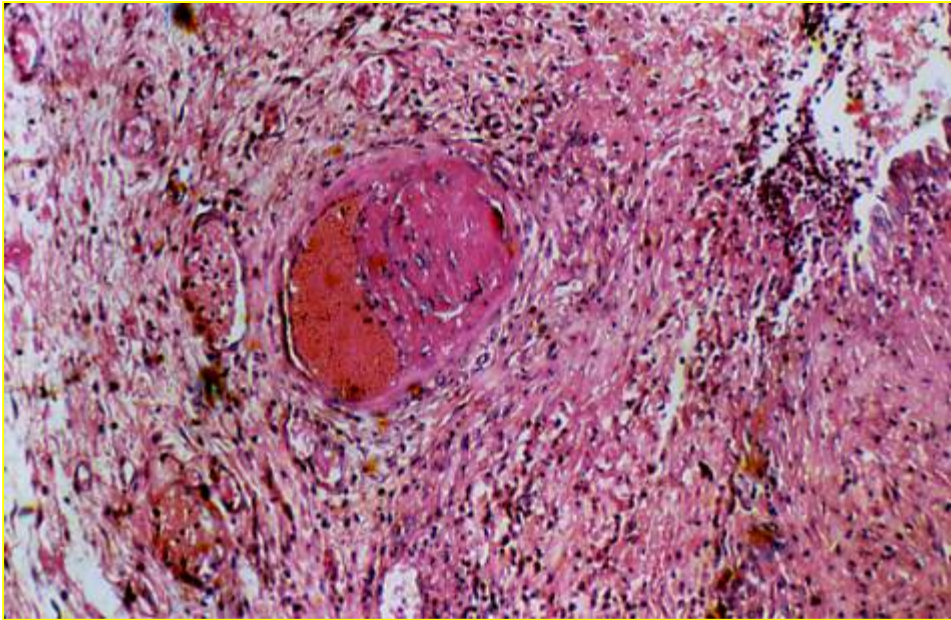
Périartérite noueuse

	PAN	HBV-PAN	
General symptoms	92.5	93.5	NS
Fever	60.6	69.9	0.08
Weight loss (kg, \pm SD)	5.4 \pm 5.8	7.9 \pm 7.2	< 0.005
Myalgia	61.5	52.9	0.12
Arthralgia	46.9	52	0.36
Neurological involvement			
PNS involvement	67.5	85.4	< 0.001
CNS involvement	4.8	4.1	NS
Urological and kidney inv.	44.3	61.8	< 0.005
Orchitis	12.9	23.3	< 0.05
Recent hypertension	26.9	48.8	< 0.001

Périartérite noueuse

	PAN	HBV-PAN	
GI tract manifestations	31.1	50.4	<i>< 0.001</i>
Abdominal pain	28.6	50.4	<i>< 0.001</i>
Surgical abdomen	11.1	19.5	<i>< 0.05</i>
Cardiomyopathy	4.8	13	<i>< 0.01</i>
Skin involvement	57.5	35	<i>< 0.001</i>
Purpura	24.2	17.9	NS
Nodules	23.4	5.7	<i>< 0.001</i>

Périartérite noueuse



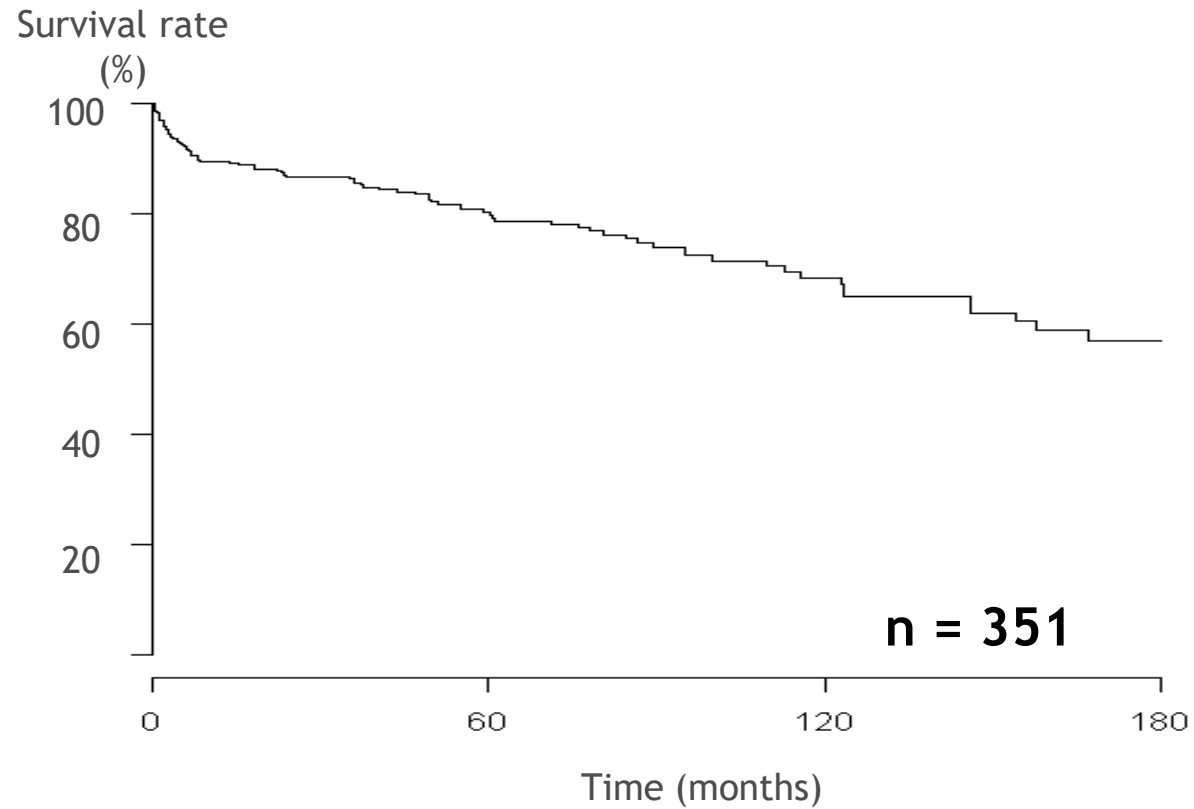
Anapath Mme Z... Sophie
Grèle + mésos

Centre Hospitalier Châlons en Champagne
Réanimation Dr J-M Korach/ Laboratoire d'Anapath Dr A. Roth

The Five Factor Score

- Age > 65 ans
- Créatinine > 150 mmol /l
- Tube digestif
- Atteinte cardiaque
- Absence d'atteinte ORL

Périartérite noueuse



1 year	5 years	10 years
89.4%	80.2%	68.4%
[86.1 ; 92.7]	[75.7 ; 85.0]	[61.9 ; 75.6]

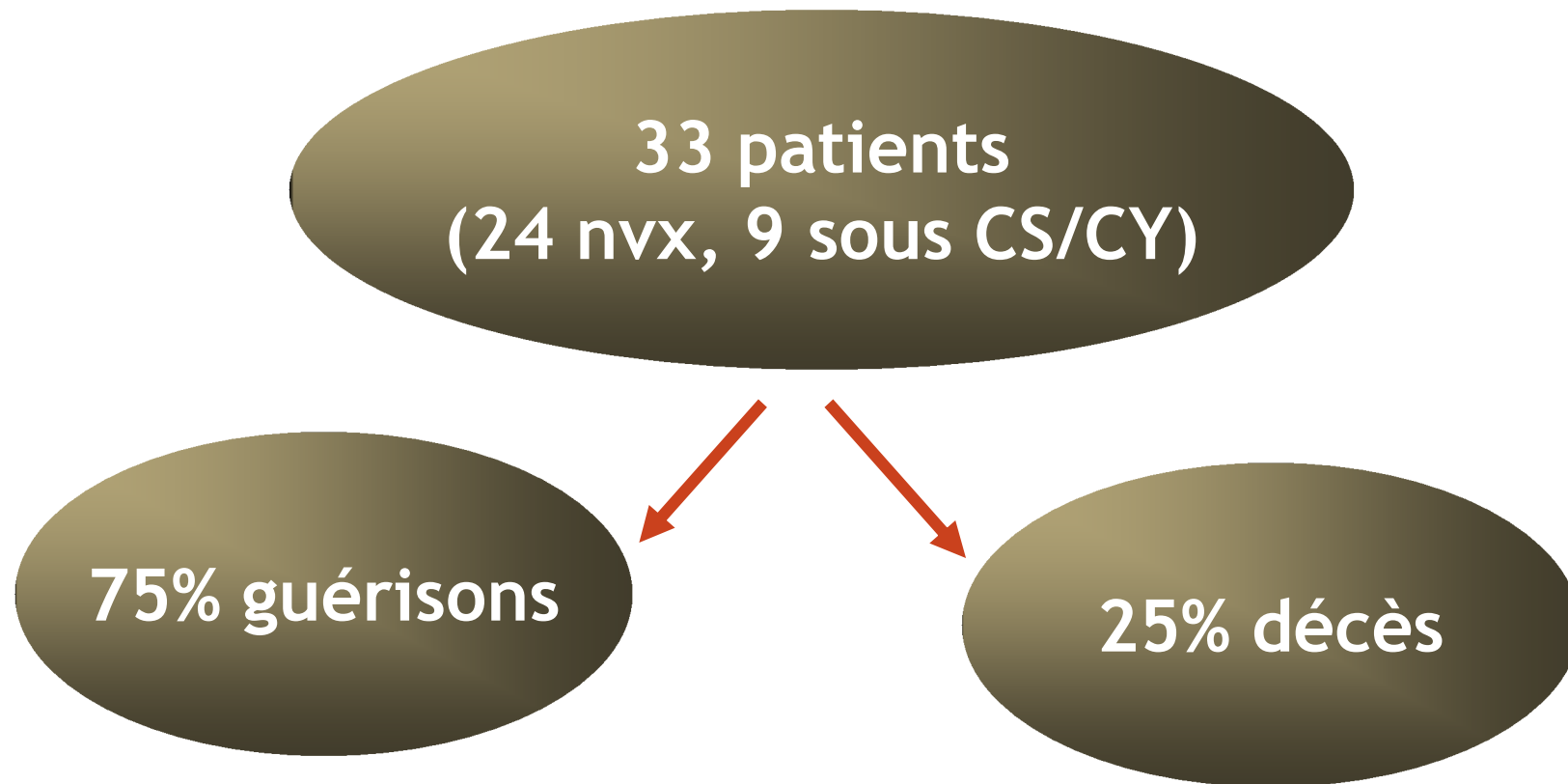
Périartérite noueuse HBV/traitement

JUSTIFICATION

- La PAN est une maladie à complexes immuns
- Les corticoïdes et immunosuppresseurs stimulent la réplication virale
- Les antiviraux diminuent la réplication
- Les échanges plasmatiques épurent les immuns complexes

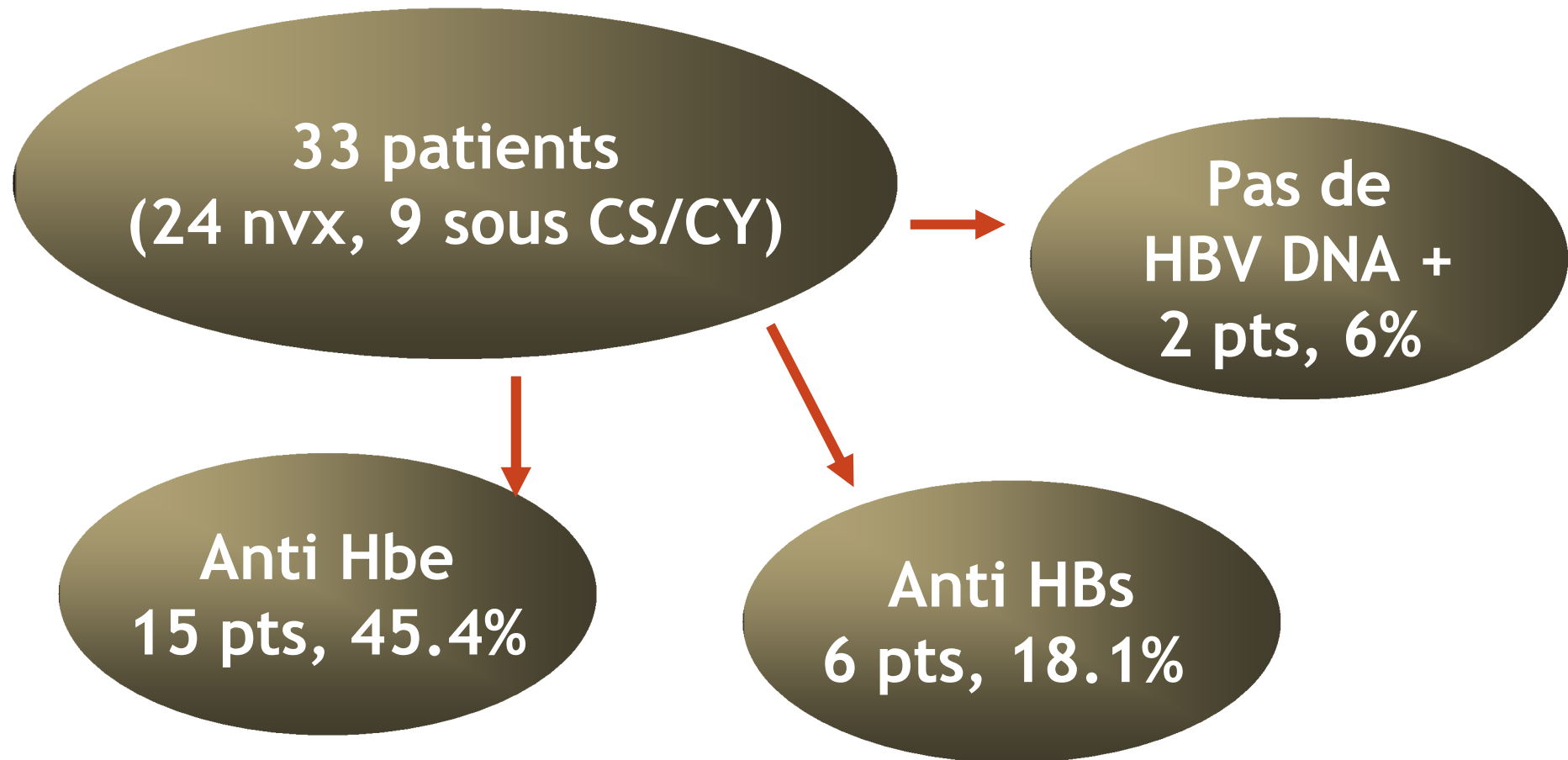
Périartérite noueuse HBV/traitement

Traitement par Vidarabine et EP

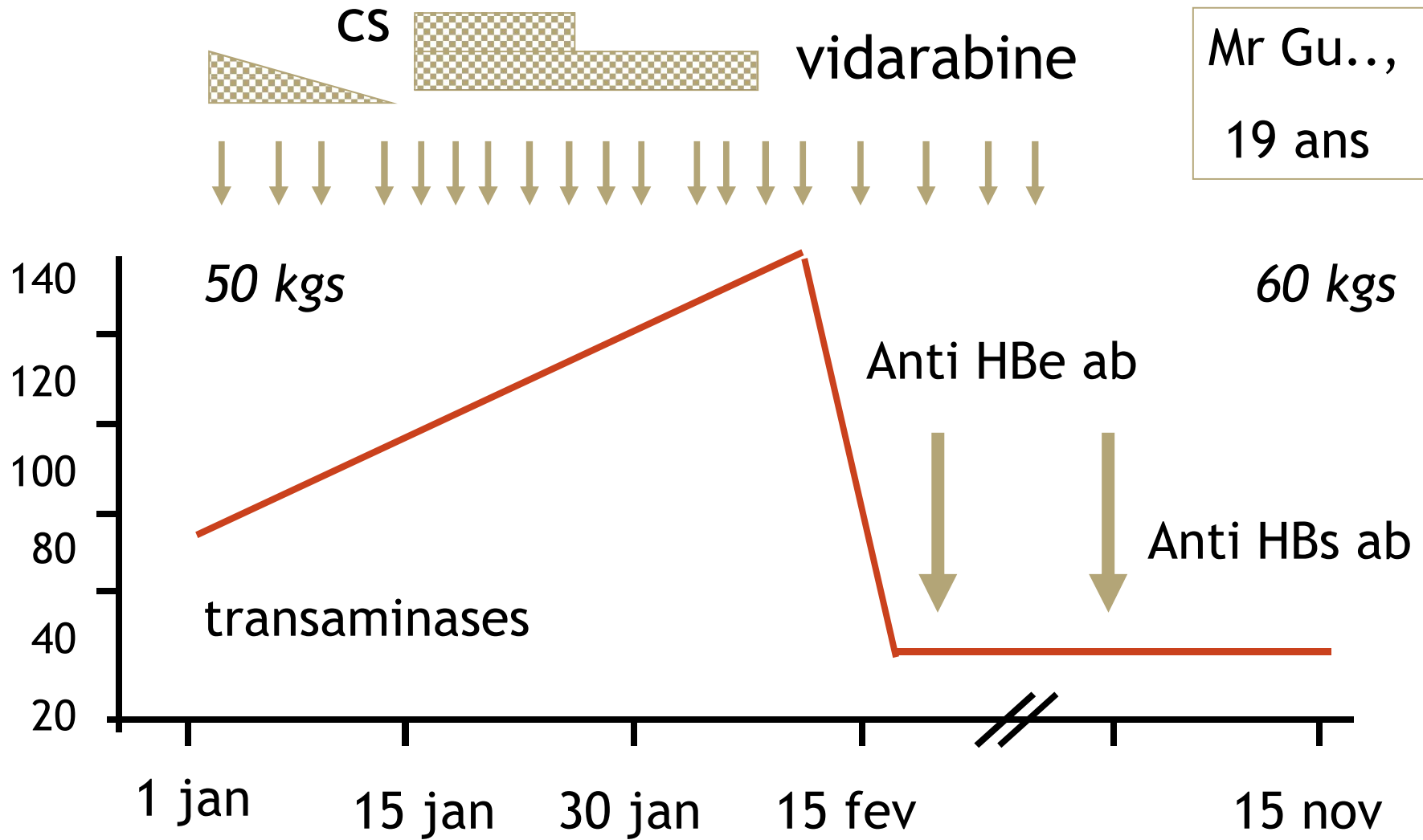


Périartérite noueuse HBV/traitement

Traitement par Vidarabine et EP



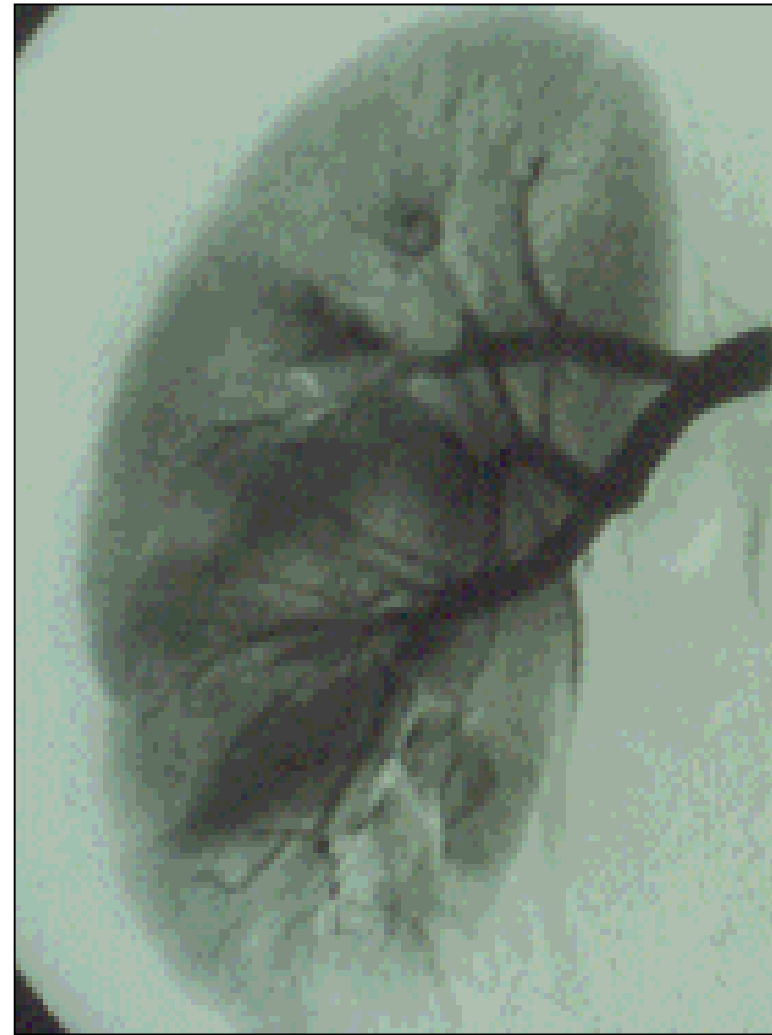
Périartérite noueuse HBV/traitement



Périartérite noueuse HBV/traitement

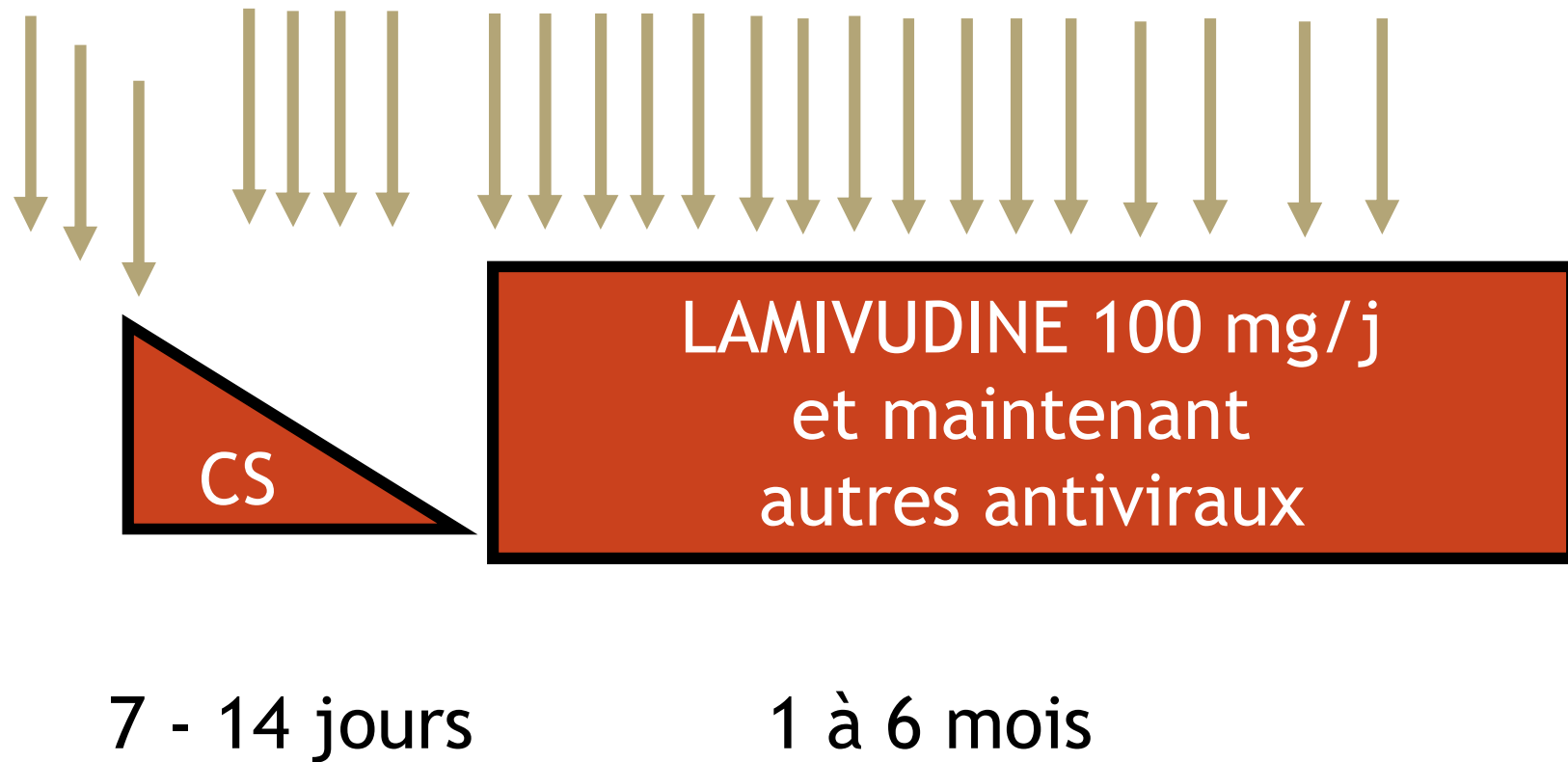


M 0. avant traitement



M 8. après traitement

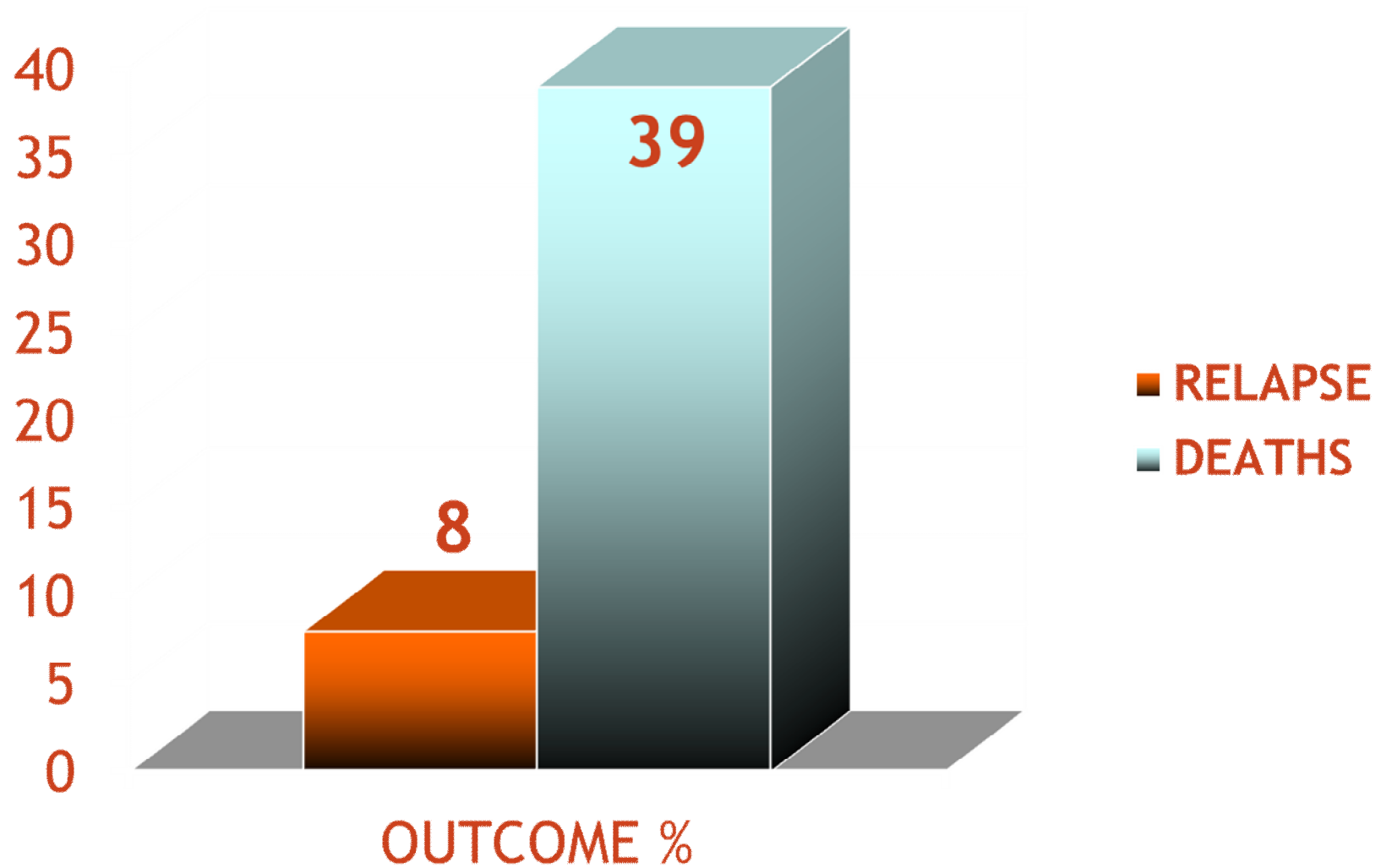
Périartérite noueuse HBV/traitement



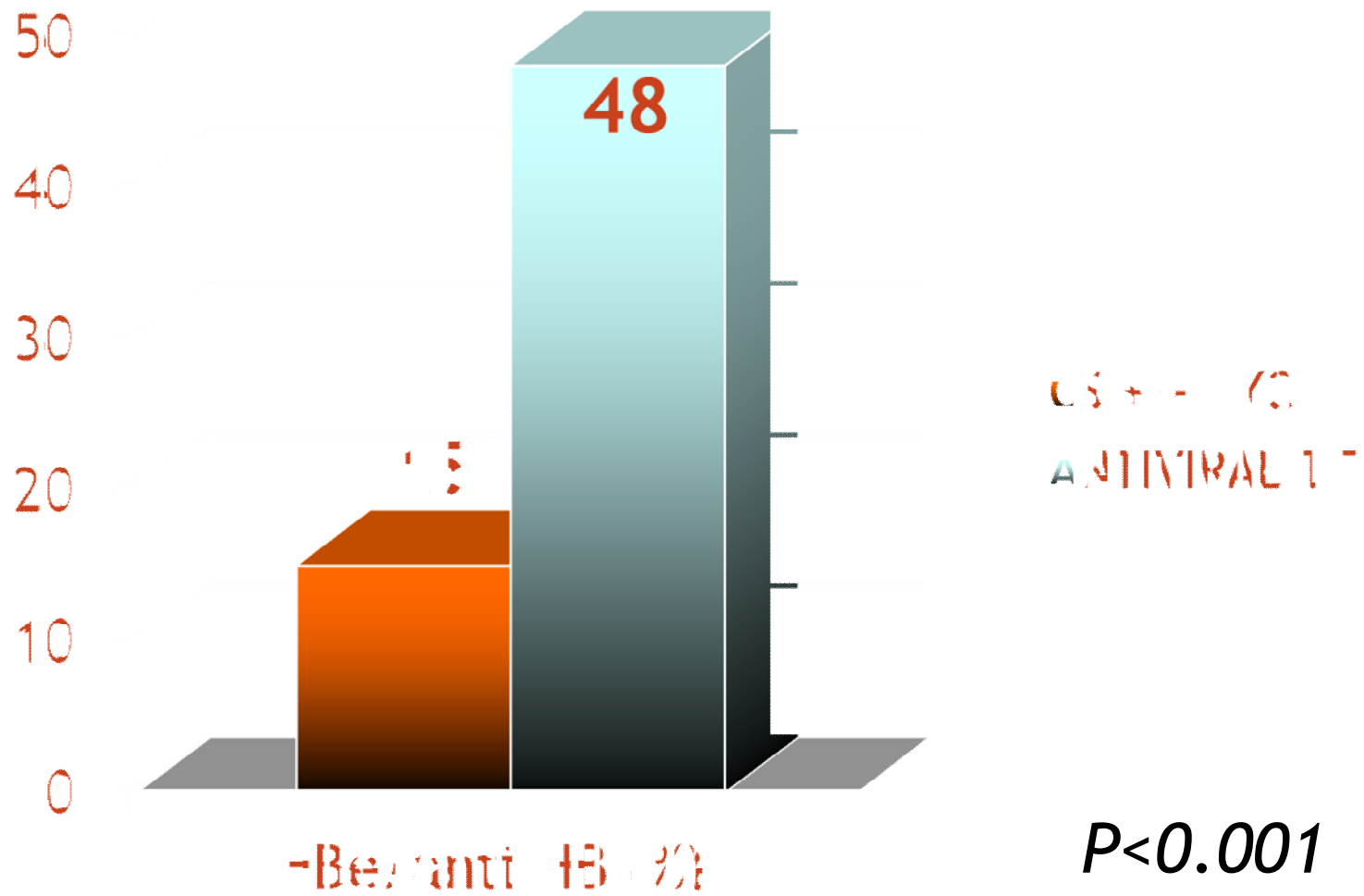
Périartérite noueuse HBV/traitement

- PROTOCOLE LAMIVUDINE (LAMIPAN)
- 10 patients
- 1 décès (septicémie, violation de protocole)
- 9 guérisons
- 7 séroconversions, pas de répllication : 2

Périartérite noueuse HBV/traitement

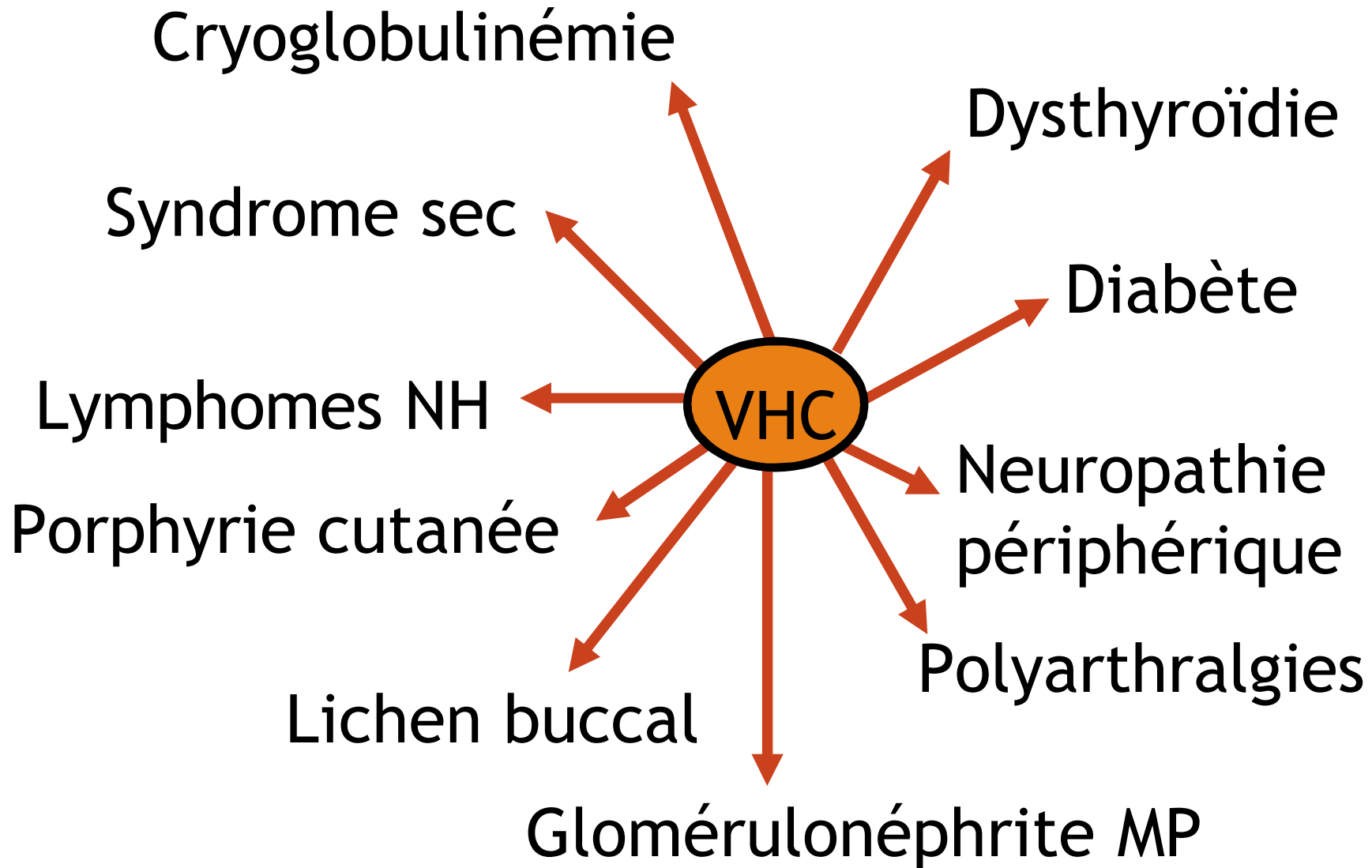


Périartérite noueuse HBV/traitement



Cryoglobulinémie due au VHC





Cryoglobulinémies

- Infections
 - Virales aiguës +++ : **cryoglobulinémies transitoires, sans traduction clinique**
 - Virales chroniques : **CMV, EBV, hépatites B et C**
 - Bactériennes : **syphilis, lèpre, endocardites**
 - Parasitaires : **paludisme, leishmaniose viscérale**
- ---> **cryoglobulinémies mixtes (type II ou III)**

Cryoglobulinémies

- Caractéristiques
 - VHC dans 80-90%
 - Asymptomatique depuis des années (>10)
 - Souvent IgM k
 - Facteur rhumatoïde, C4 bas

Perivascular infiltrates

Small vessel vasculitis
lymphocytic leucocytoclastic

Necrotizing arteritis

cryoglobulin

25%

55%

100%

100%



chronic infection



Nécrose





Traitement

STRATEGIE ACTUELLE

- 1) Contrôle des manifestations cliniques
- 2) Eradication virale C
- 3) Immunosuppression ciblée sur les lymphocytes B

Traitement

1) Contrôle des manifestations cliniques

corticothérapie la plus courte et faible possible

Traitement

2) Eradication virale C :

**Sofusbivir+Ledipasvir ou autres
antiviraux d'action directe +++**

Traitement

3) Anti-CD 20 : 4 perfusions hebdomadaires

Excellente tolérance

Efficacité clinique assez rapide et prolongée

Rythme à définir : doses de rappels ??

Traitement

Les échanges plasmatiques

➔ **Atteintes graves**

➔ **Passer un cap clinique difficile**

- **GN sévères avec IR**
- **Ulcères cutanés rebelles**
- **Neuropathies en phase d'installation**

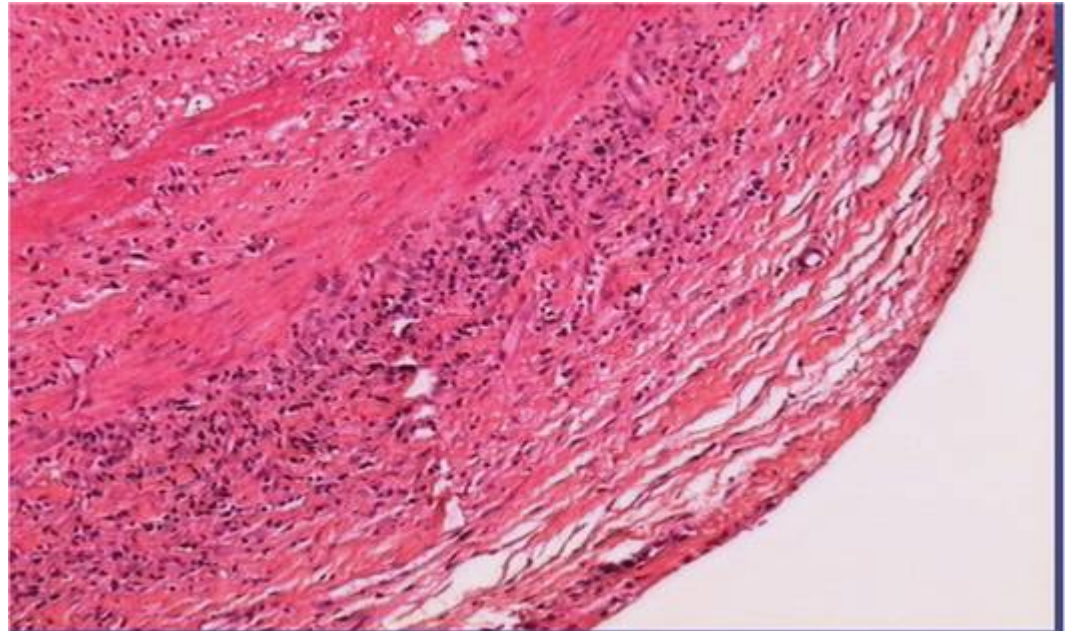
Vascularites des infections par le VIH

Spectre des vascularites VIH

- HIV peut être associé à tous types de vascularites
 - Artérites à cellules géantes
 - Vascularites nécrosantes des vaisseaux de moyen et de petit calibre
 - Vascularites leucocytoclasiques
- HIV peut aussi être responsable de vasculopathies (HTAP par exemple)

Cas clinique

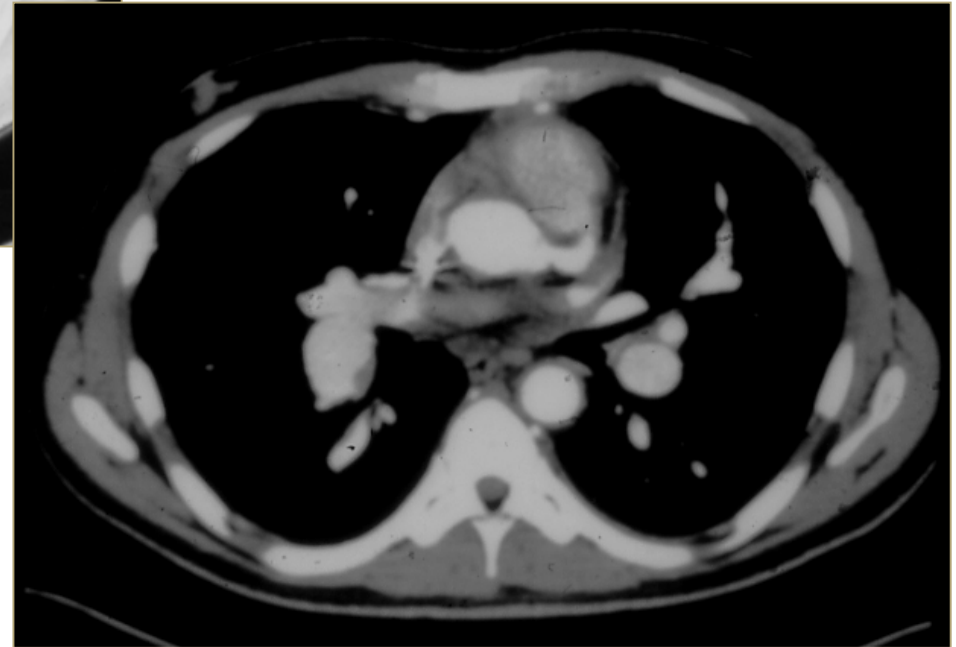
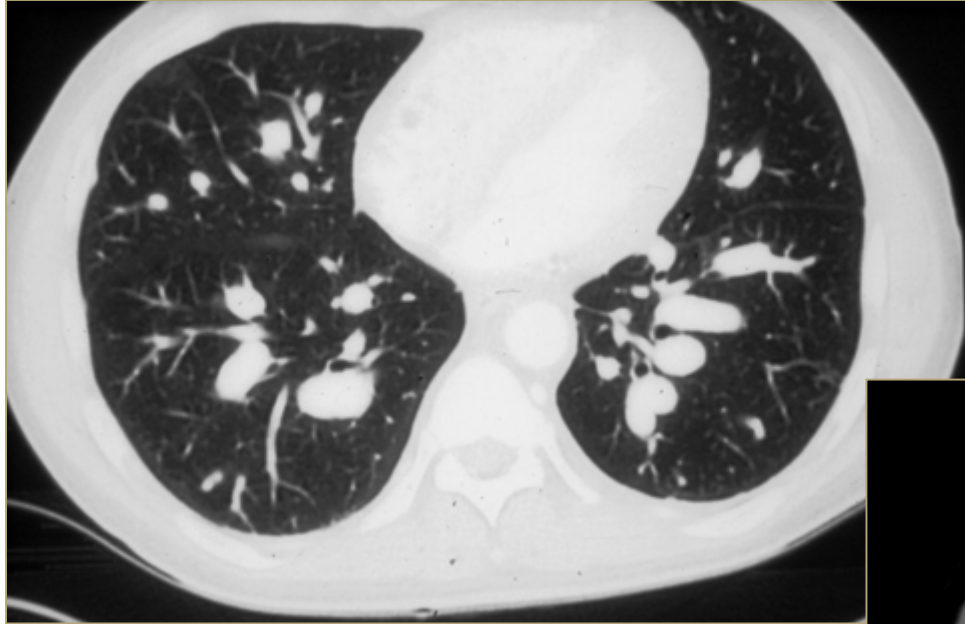
- Homme de 30 ans, originaire du Benin
- Appendicite, orchite, myalgies, arthralgies
- Détresse respiratoire, sans HAL
- Confusion
- ANCA neg



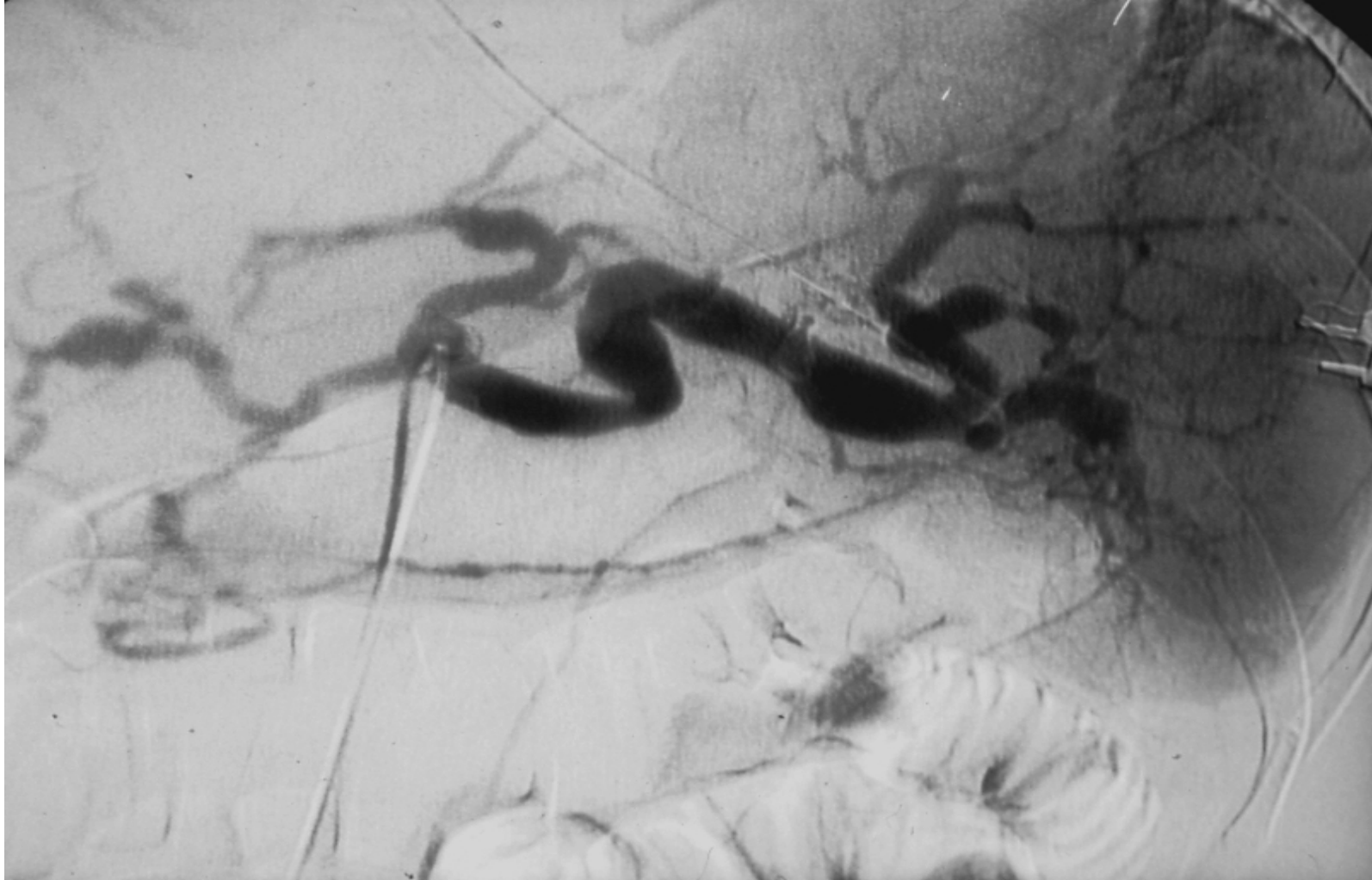
Vascularite et VIH



Vascularite VIH



Vascularite VIH



Vascularite VIH

- Diagnostic :
 - Périartérite noueuse ?
 - Maladie de Kawasaki ?
 - Polyangéite microscopique ?
 - Purpura rhumatoïde de l'adulte ?

Evolution des vascularites VIH

- Une seule poussée
- Rares rechutes
- Le traitement doit respecter deux objectifs
 - Etre efficace sur la vascularite
 - Ne pas aggraver l'infection virale

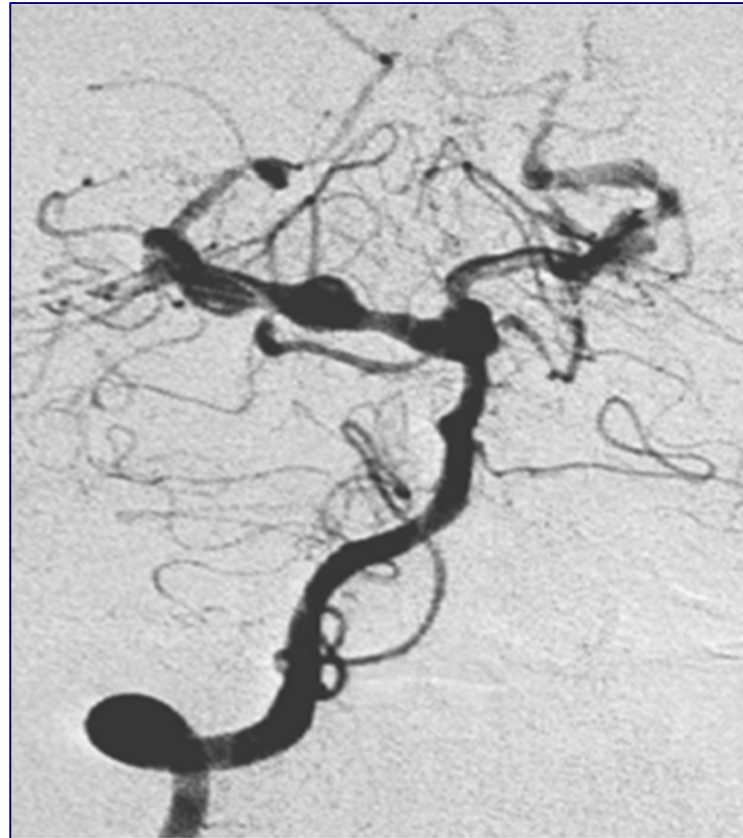
Vasculopathie cérébrale avec anévrysmes

- Plusieurs cas avec AVC
- Rechutes impliquant le VIH ou le VZV
- Les études autopsiques :
 - Raréfaction des artères
 - Destruction de la LLI
 - Fibrose de la média et hyperplasie intimale

Kossproff, Neurology 2006, 66: 1121

Vasculopathie cérébrale avec anévrismes

Vasculopathie chez
Un patient VIH+



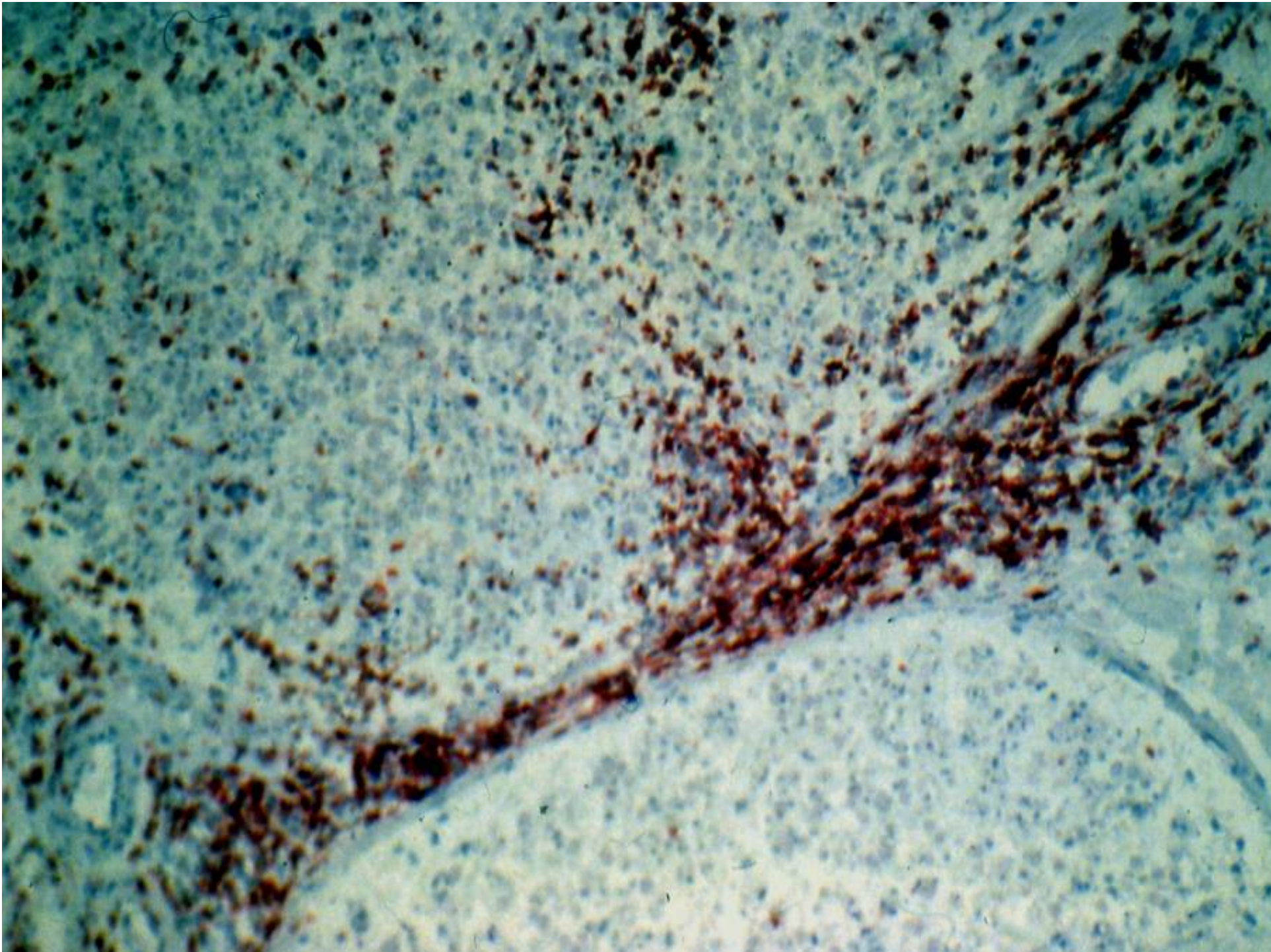
Kossproff, Neurology 2006, 66: 1121

Caractéristiques des vascularites VIH

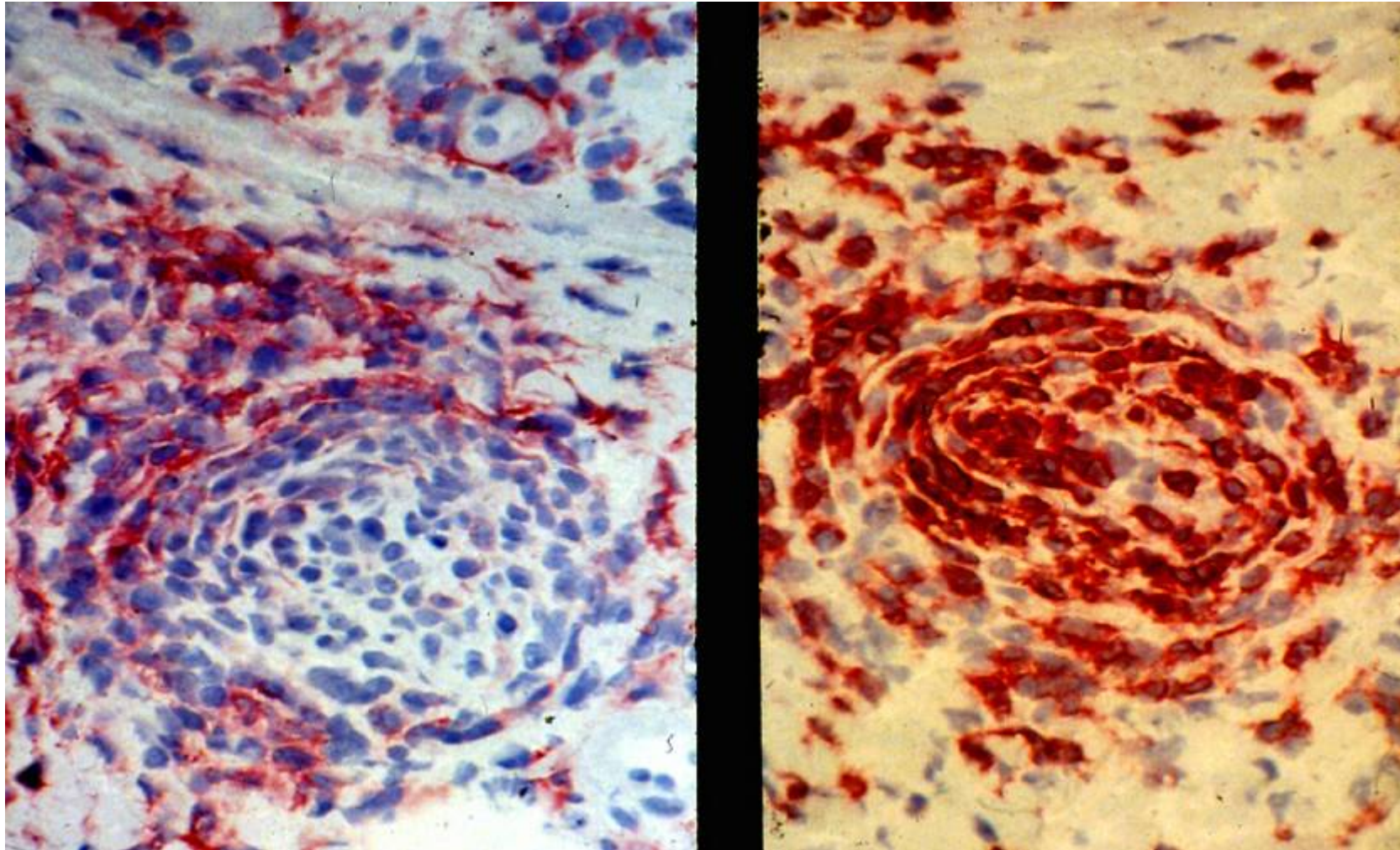
- Rare
- Petits vaisseaux > gros vaisseaux
- Pas d'anticorps (ANCA)
- Deux circonstances de survenue différentes
 - > 200 CD4 lymphocytes
 - < 200 CD4

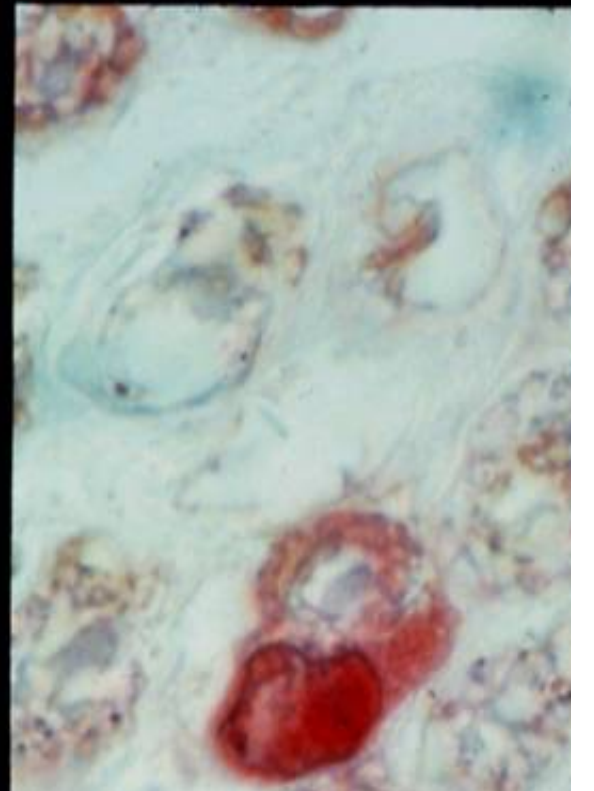
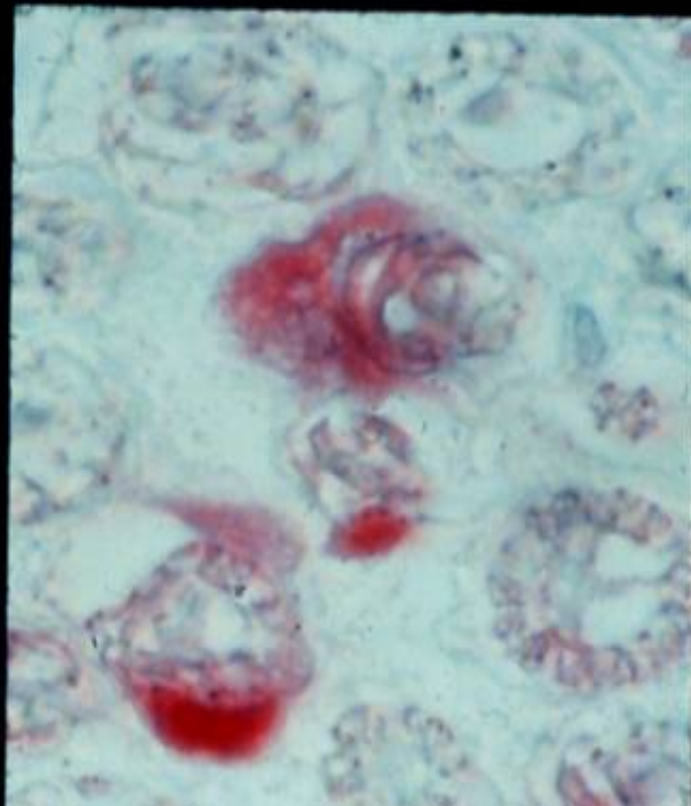
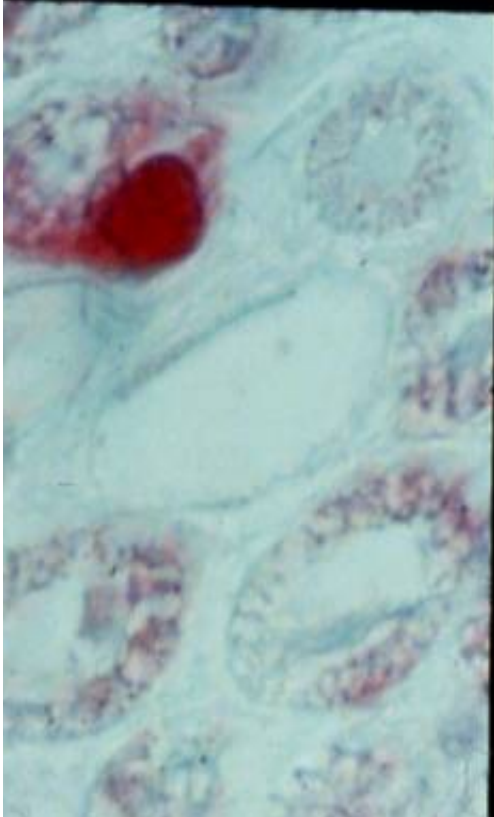
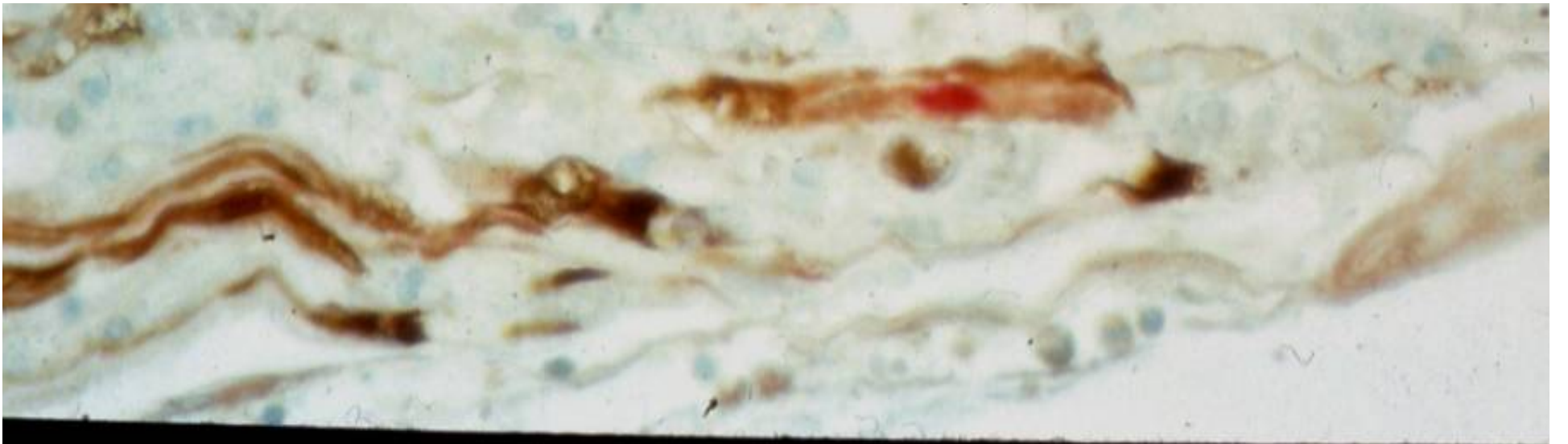
Caractéristiques des vascularites VIH

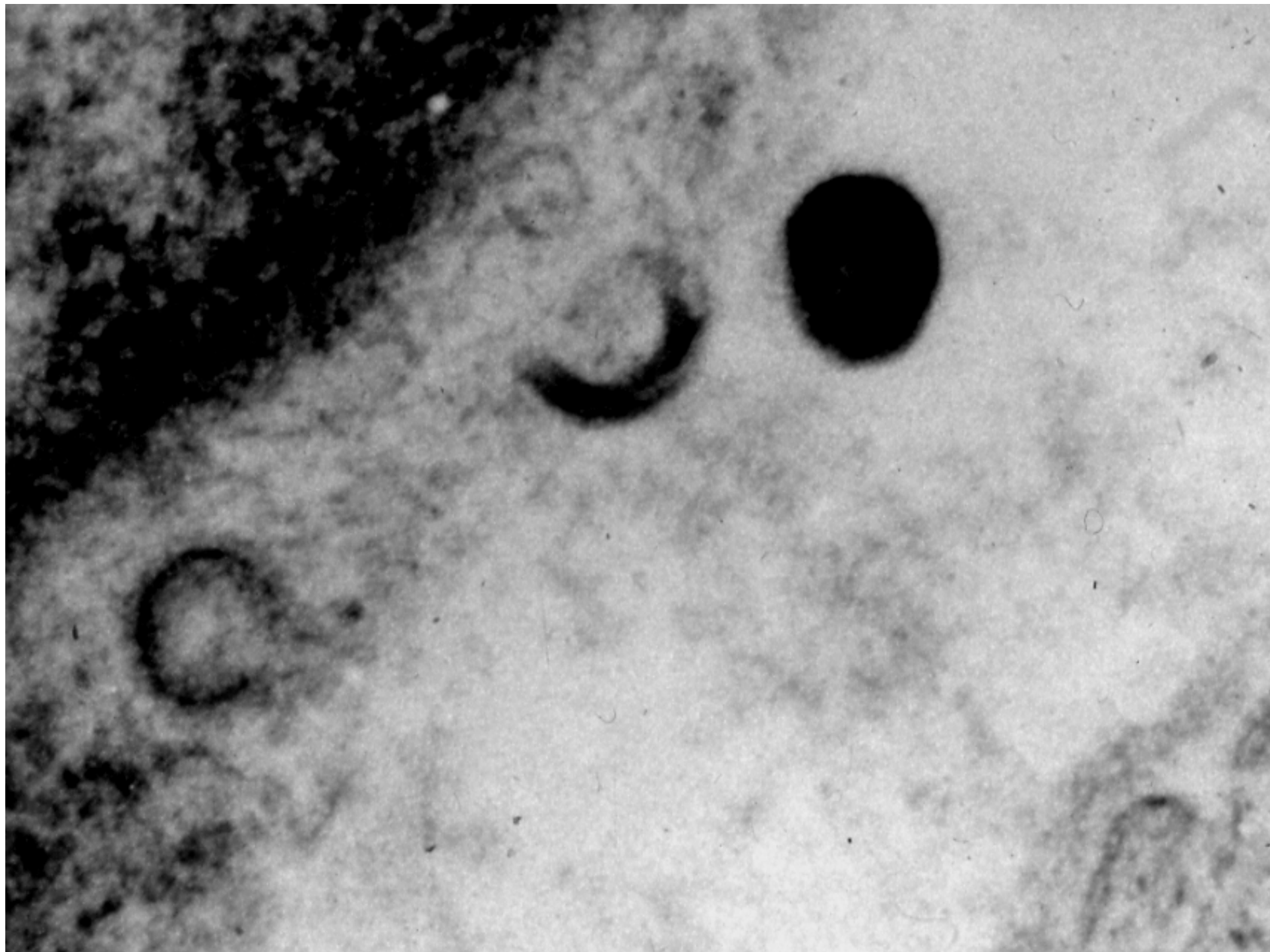
- > 200 CD4
 - Pas de SIDA
 - Différents mécanismes
 - Immuns complexes ?
 - Toxicité CD8 ?
 - Réplication du virus
 - Infections opportunistes si < 200 CD4



Vascularites VIH







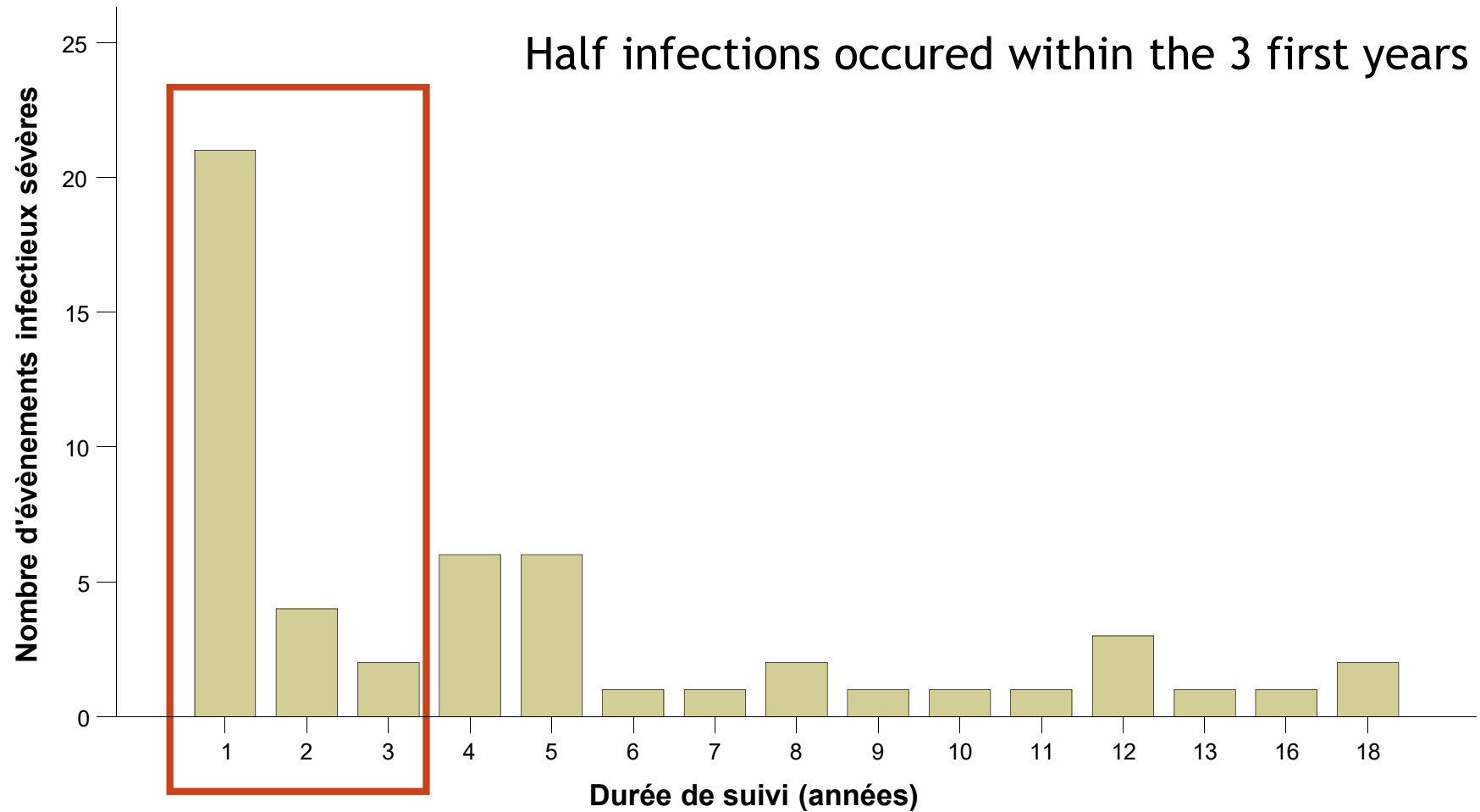
Les infections compliquant les vascularites

Infections chez 113 maladies de Wegener

■ Infections pulmonaires	34%
■ Peau	25%
■ Infections virales	13%
■ Rein et urine	9%
■ Bactéries (divers)	6%
■ Os et articulations	6%
■ Digestives	4%
■ Infections fongiques	2%

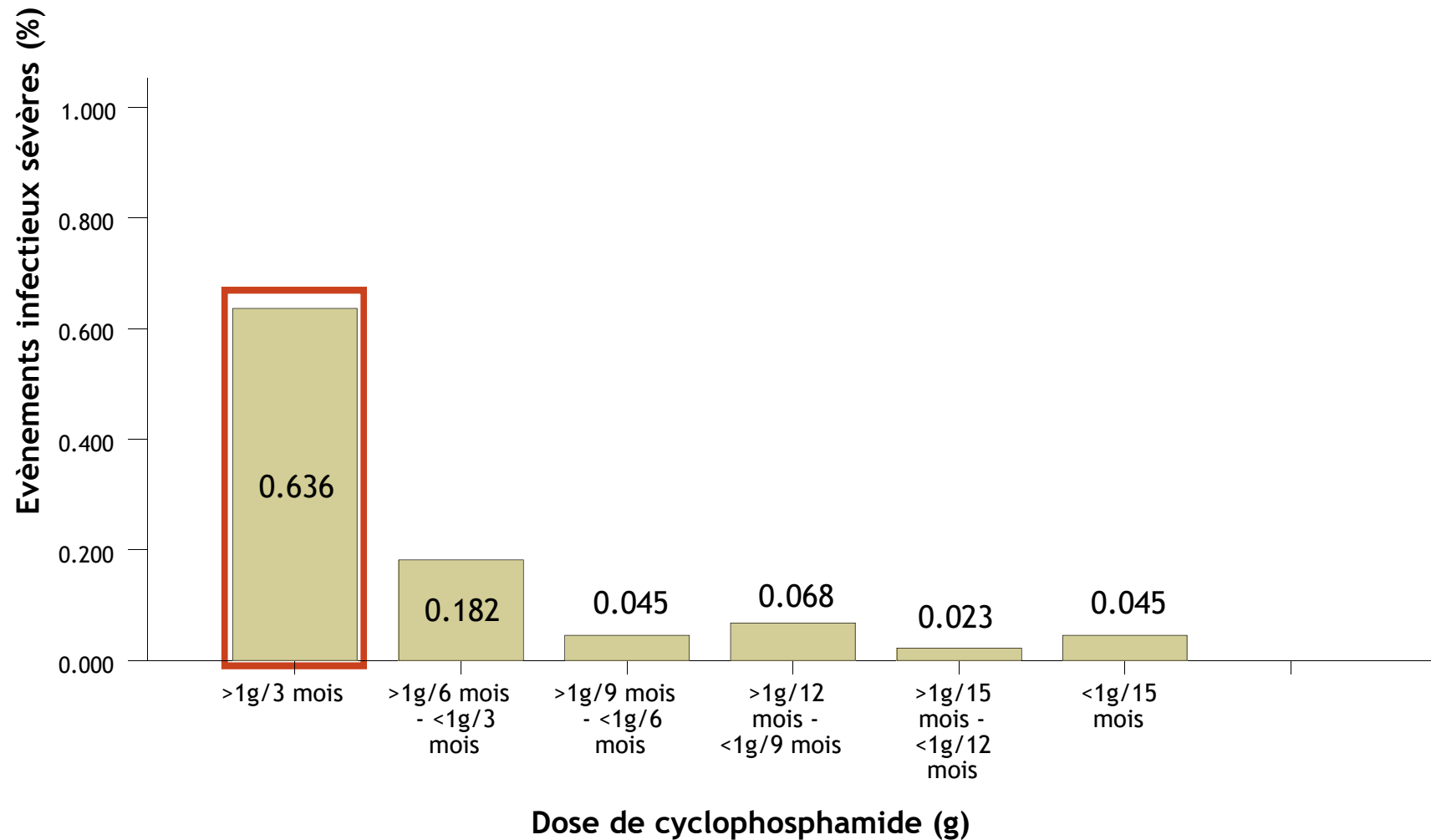
Charlier C, ,,, Guillevin L. Ann Rheum Dis. 2009;68:658

Infections chez 113 maladies de Wegener



Charlier C, , , Guillevin L. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:658

Infections chez 113 maladies de Wegener



Charlier C, , , Guillevin L. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:658



Granulomatose de Wegener



Rétinite (cytomegalovirus)

P r i v e n t i o n d e s i n f e c t i o n s

Comment réduire les effets secondaires ?

- Faire évoluer le traitement des MAI
- Action sur les effets secondaires
- Prévention des effets secondaires

Comment réduire les effets secondaires ?

- Réduire la dose de CS
 - « EUVAS »
- Alléger l'immunosuppression (ex CYC IV puis AZA > CYC oral au long cours) et utiliser des molécules comme les IGIV dans les formes avec ANCA
 - **Durée, voie d'administration, dose**

Comment réduire les effets secondaires ?

- Exemple
 - **Traitement des vascularites du sujet âgé par de faibles doses de corticoïdes et d'immunosuppresseurs :
CORTAGE**

Comment réduire les effets secondaires ?

- Prophylaxie de la tuberculose
 - IDR, quantiféron
 - Traitements d'épreuve

Comment réduire les effets secondaires ?

- Prophylaxie de la pneumocystose
 - Cotrimoxazole
 - Aérosols de pentamidine

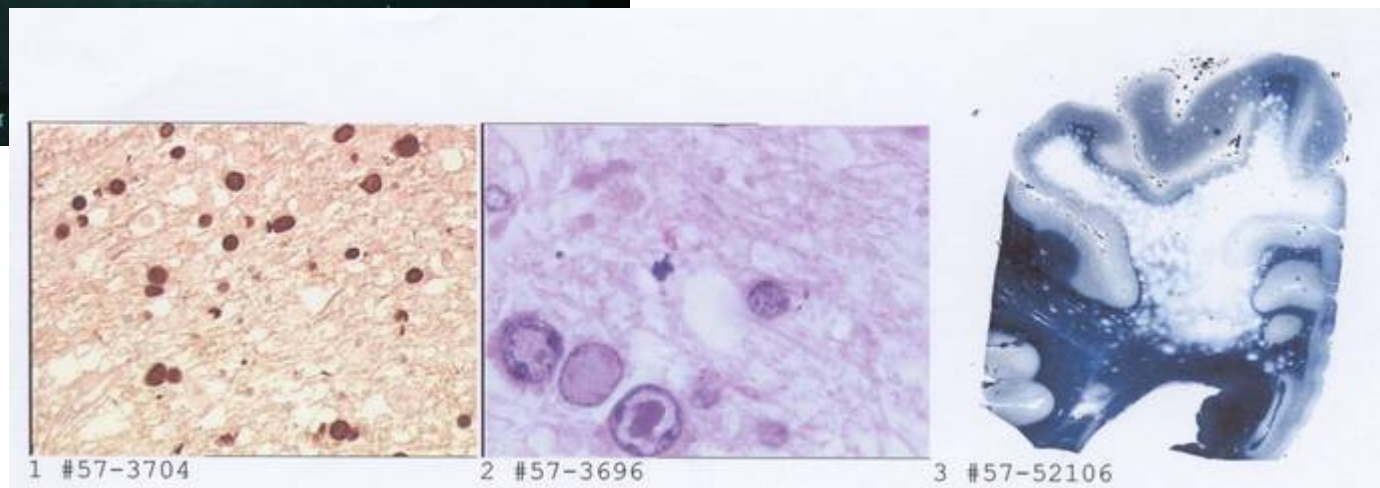
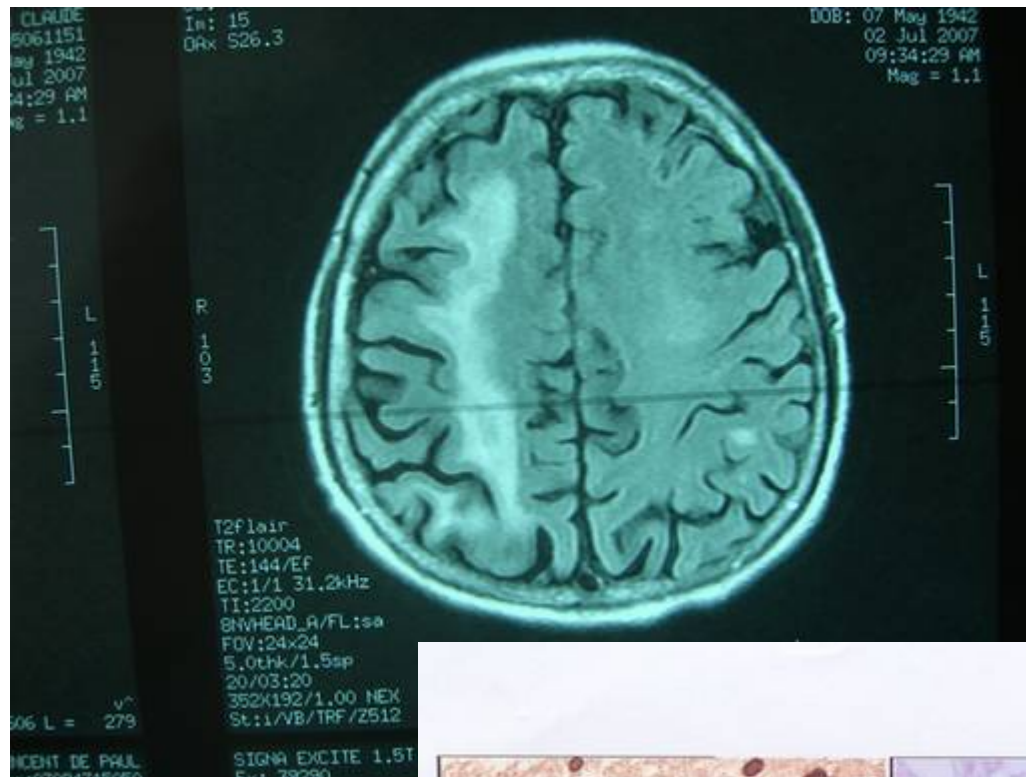
Comment réduire les effets secondaires ?

- Vaccination
 - Grippe
 - Pneumonie à pneumocoques
 - Zona (seulement vaccin actuellement)

Comment réduire les effets secondaires ?

- Utiliser les biothérapies avec prudence
 - Anti-TNF alpha favorisent diverses infections dont la tuberculose
 - Des cas d'encéphalopathies (LEMP) ont été rapportés avec le rituximab (comme avec les immunosuppresseurs)

Comment réduire les effets secondaires ?



Conclusions

- Les vascularites restent majoritairement de cause inconnue
- Les quelques formes virales connues plaident pour une cause infectieuse possible de nombreuses vascularites
- Le traitement des vascularites infectieuses passe d'abord par le traitement de l'infection

Conclusions

- Les infections sont une des causes majeures de décès des vascularites
- La prophylaxie des infections permet d'en limiter la survenue
- La diminution des infections passe aussi par une réduction de l'immunosuppression et par l'utilisation de molécules qui n'augmentent pas la survenue des infections



Hôpital Cochin
Paris

www.vascularite.org

Referral center for rare systemic and
Autoimmune diseases
Vasculitis and Scleroderma

