

Les vascularites urticariennes

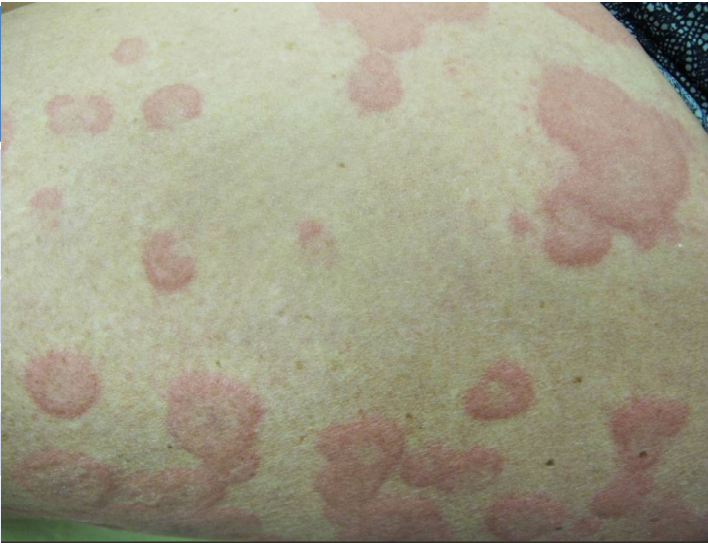
Dr Marie JACHIET

Service de Dermatologie, Hôpital Saint Louis

Dr Benjamin TERRIER

Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin

Urticaire

	Urticaire	
Douleur	-	
Prurit	+	
Evolution	Fugace	
Durée	< 3h	
Régression	Complète	
Angioœdème	40%	

Evolution bénigne >> vascularite

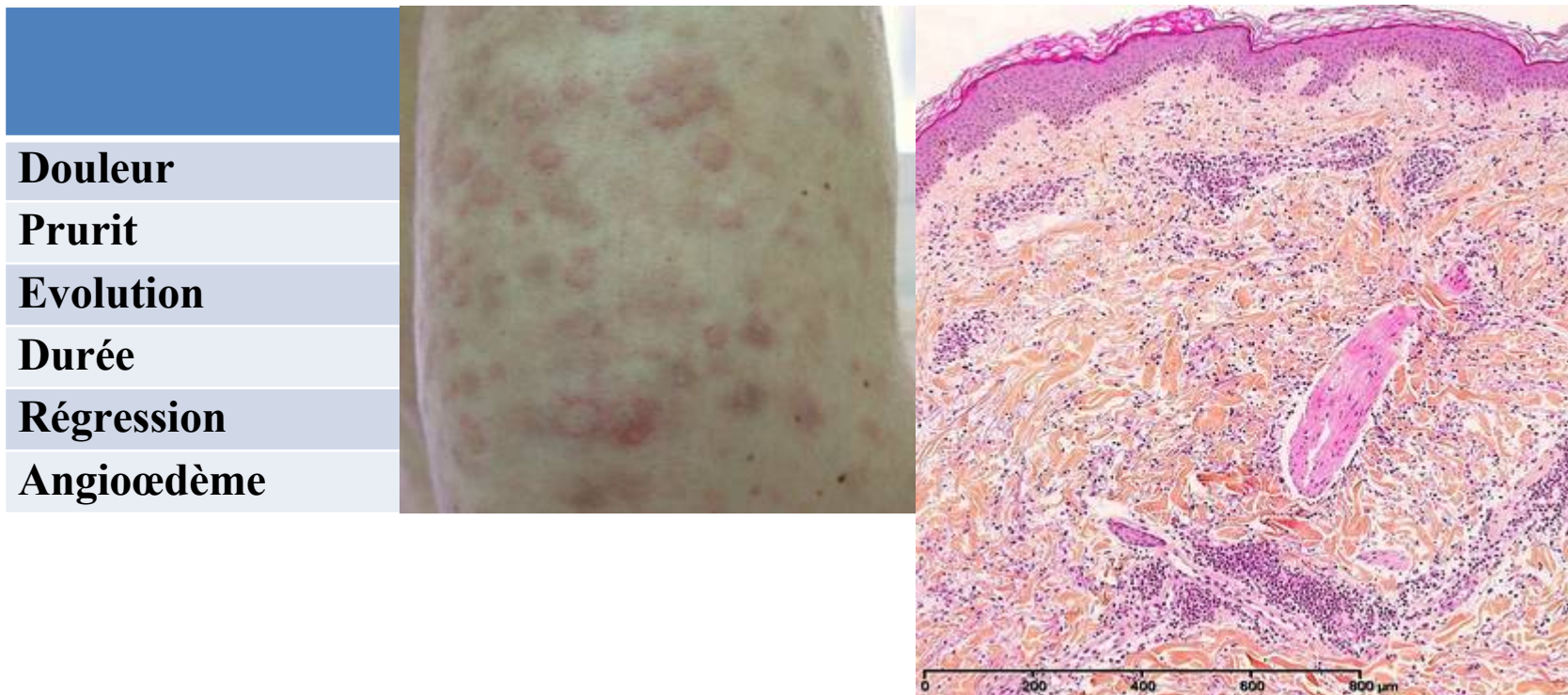
Vascularite urticarienne

VU = entité anatomo-clinique

		Vascularite urticarienne
Douleur		+
Prurit		+
Evolution		Fixe
Durée		> 24h
Régression		Pigmentation
Angioœdème		20%

Vascularite urticarienne

Vascularite leucocytoclasique



Vascularite urticarienne

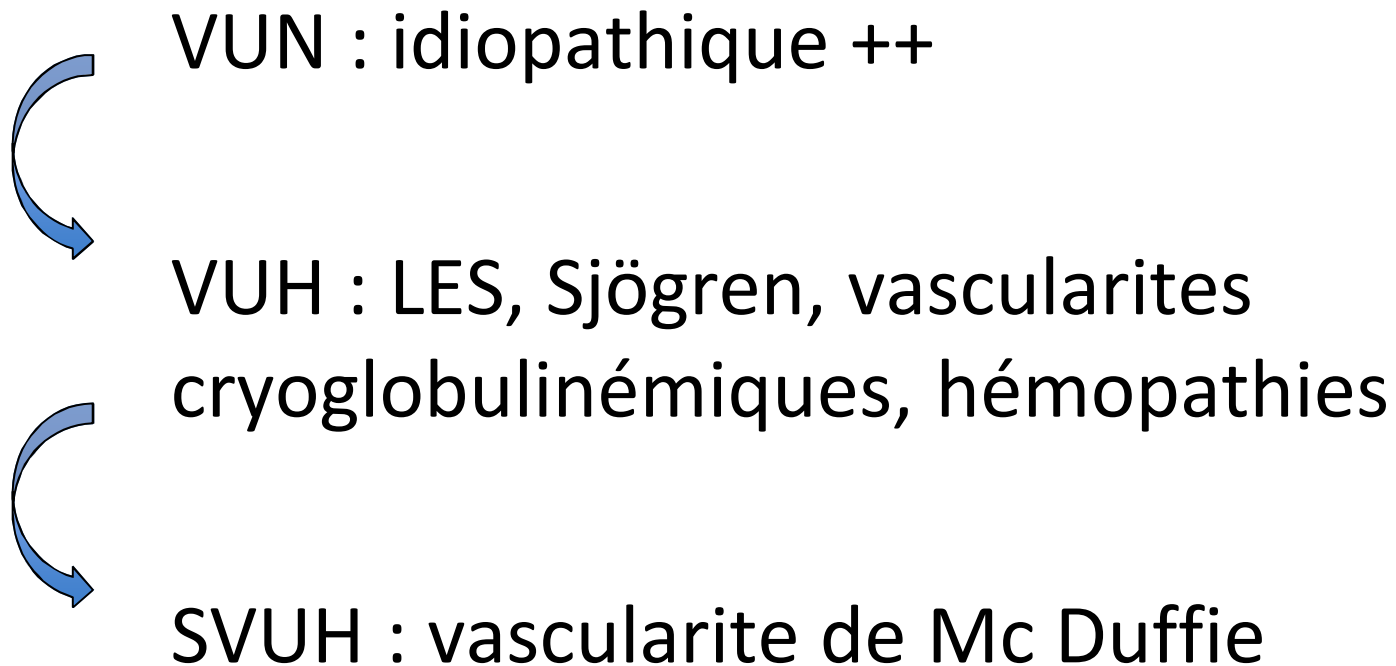
Spectre : Manifestations cutanées → systémiques

	Urticaire	Vascularite urticarienne
Douleur	-	+
Prurit	+	+
Evolution	Fugace	Fixe
Durée	< 3h	> 24h
Régression	Complète	Pigmentation
Angioœdème	40%	20%

Complément Normal
VUN

Complément Bas
VUH

Etiologie



Cause or associated factor	Urticarial vasculitis	↓ C3, C4, CH50
Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome [6]	Always	Yes
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (Palazzo disease) [23]	Always	Yes
Hypocomplementemic urticarial vasculitis, idiopathic [5,15,16]	Always	Yes
Normocomplementemic urticarial vasculitis, idiopathic [5,15,16]	Always	No
Serum sickness (foreign proteins) [24]	Common	Yes
Hepatitis C virus infection with cryoglobulinemia [25-30]	Common	Yes
Systemic lupus erythematosus [31-38]	Infrequent	Yes
Primary Sjögren syndrome [39]	Infrequent	Yes
Serum sickness-like reaction (pharmaceutical agents) [40]	Rare	Maybe
IgM gammopathy (Schnitzler syndrome) [41]	Rare	No
IgG gammopathy [42]	Very rare	?
Neoplasia [43--47]*	Very rare	Maybe
Lyme disease [48]	Very rare	?
Hepatitis A virus infection [49]	Very rare	No
Ultraviolet light [50] [†]	Very rare	No
Cold exposure [51-54] [†]	Very rare	No
Exercise [55,56] [†]	Very rare	No
Wegener granulomatosis [36]	Very rare	Maybe
Polyarteritis nodosa [36]	Very rare	?
C3 nephritic factor [57,58]	Very rare	↓ C3
Drug-induced (non-complement mediated) [59,60] [‡]	Very rare	No
Chronic hepatitis B virus infection	Very rare?	Maybe
Epstein-Barr virus (mononucleosis) [61] [§]	Very rare?	?
Acquired angioedema, types I and II [4,12,62]	Ever?	↓ C1,2,4,±3
Schonlein-Henoch purpura	Ever?	↓ C3
Hereditary angioedema, types I and II	Never	↓ C2,4

Spectre des VU

- Classification et nomenclature débattues
- Continuum VUN $\rightarrow$ VUH $\rightarrow$ SVUH
- Taux de complément variable dans le temps
- VUH : manifestations systémiques ++

VUN – VUH

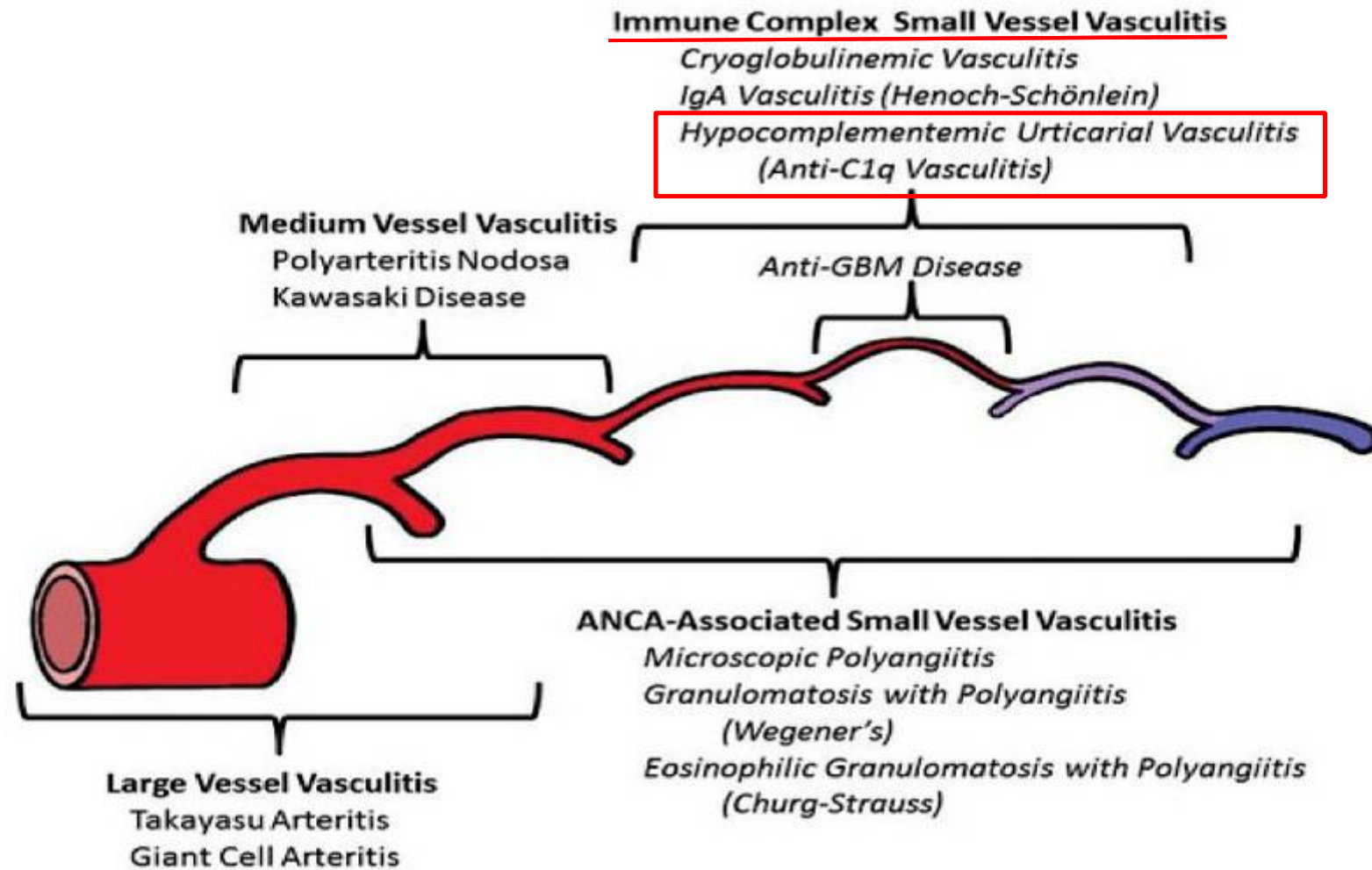
	VUN (n=181)	VUH (n=63)
Sexe féminin	52-60 %	79-100 %
LES associé	2 %	54 %
Purpura	22 %	65 %
Angioœdème	23-38 %	13-39 %
Arthralgies	24-44 %	75-78 %
Douleurs abdominales	15 %	35 %
Atteinte pulmonaire	5-12 %	17-56 %
Atteinte oculaire	0-4 %	21-37 %
Atteinte rénale	0-4 %	9-13 %
Leucocytoclasie	24 %	35 %
Infiltrat interstitiel PNN	29-42 %	71-83 %
IFD positive	1-29 %	70-96 %

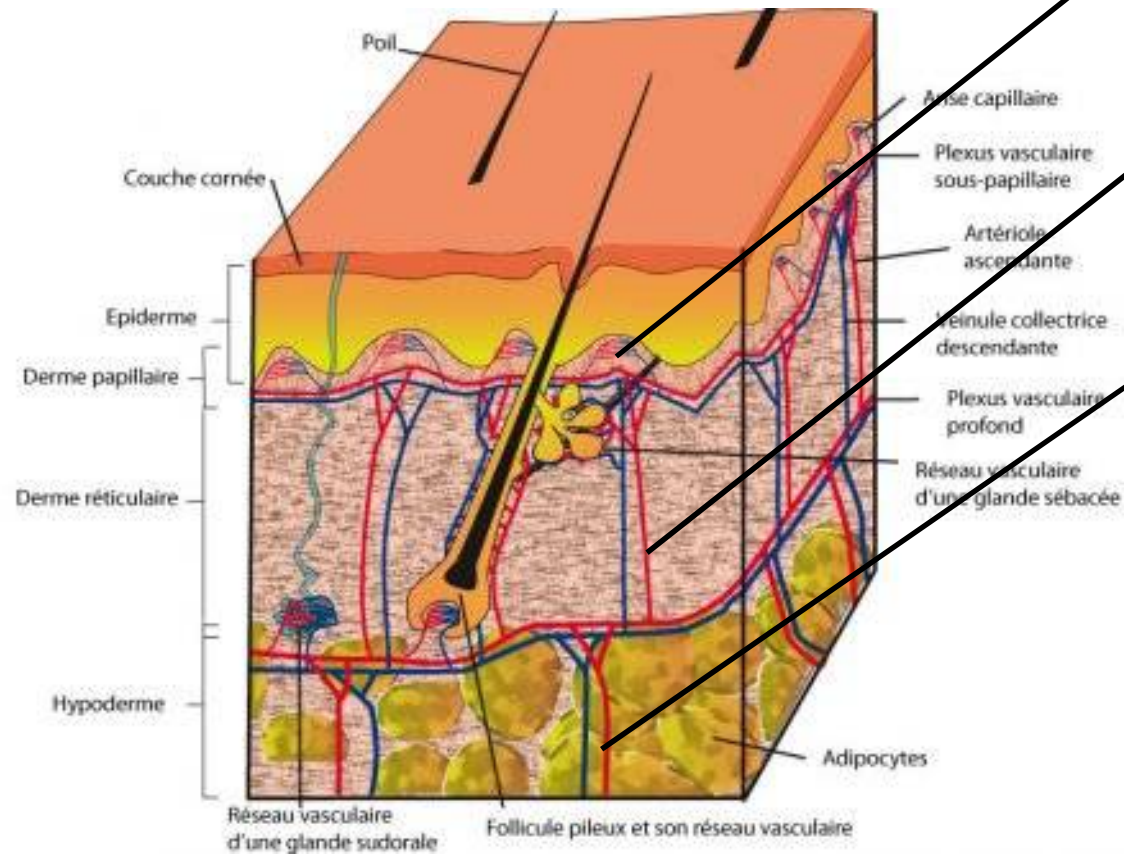
Sanchez, JAAD ,1982

Mehregan, JAAD, 1992

Davis, JAAD, 1998,

Classification de Chapel Hill, 2012





Capillaire dermiques
= 5 μ m

Artérioles et veinules
dermiques = 20 μ m

PETIT CALIBRE

Artérioles et veinules
hypodermiques = 100 μ m

MOYEN CALIBRE

VUH : McDuffie description princeps 1973

- 4 patients : vascularite cutanée, arthrites et hypocomplémentémie
- Atteinte digestive : 3/4
 - Atteinte rénale GNMP : 2/4
 - Atteinte oculaire : 1/4
 - Baisse C3, C4, CH50, C1q
 - Anticorps anti-C1q : non recherchés

VUH : critères diagnostiques

Critères majeurs 2/2

Urticaire chronique

Hypocomplémentémie

Critères mineurs 2/6

Vascularite leucocytoclasique

Arthralgies / arthrites

Uvéite / épisclérite / conjonctivite

Glomérulonéphrite

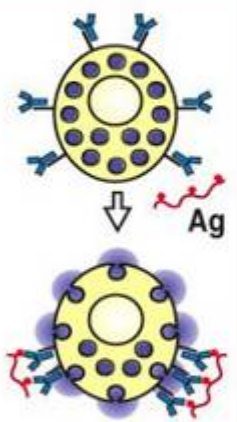
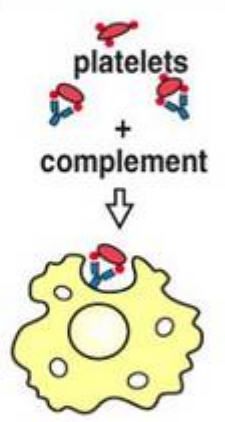
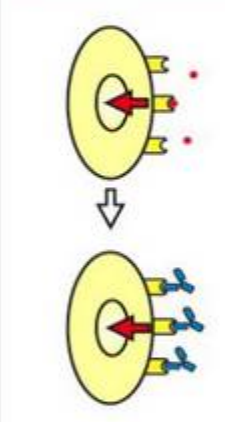
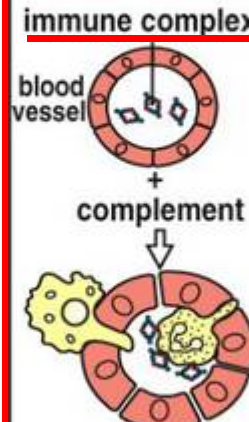
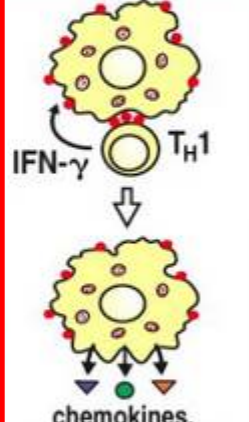
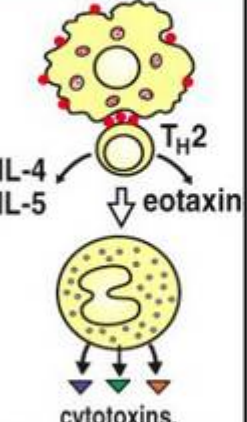
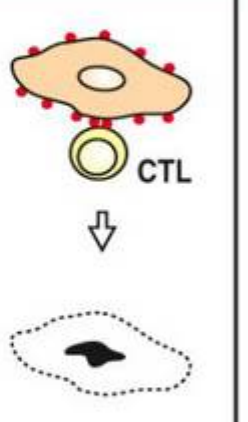
Douleurs abdominales

Anticorps anti-C1q

Epidémiologie

- Incidence et prévalence : difficile à évaluer
- Prévalence des VU : 2-20 % des patients consultant pour une urticaire chronique
- Prévalence des VUH : 10-50 % parmi les VU
- VUH : 260 cas rapportés entre 1970 et 2015
- Délai premières manifestations et diagnostic : 18-68 mois

Physiopathologie

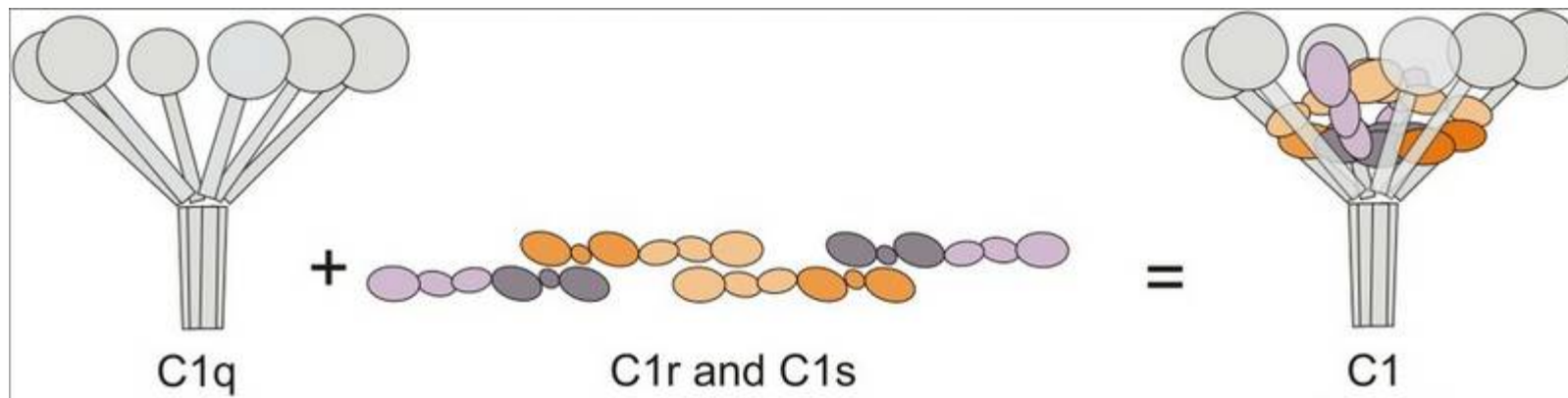
Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	°Rejet de greffes °Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

Physiopathologie

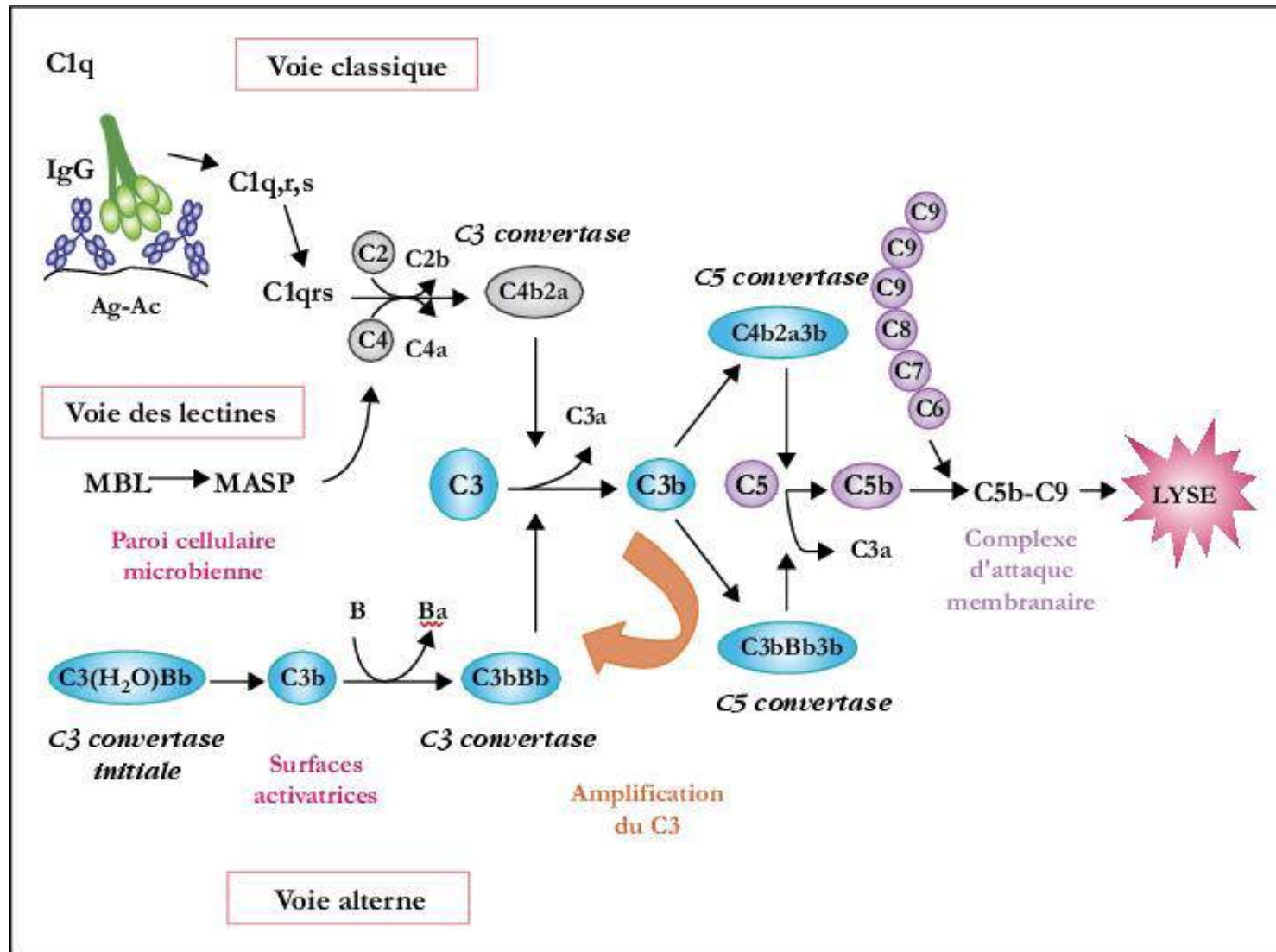
- Vascularite médiée par les complexes immuns
- Hypersensibilité de type III
- Mécanismes possibles des dommages vasculaires :
 - Complexes immuns : IgG, IgM
 - Anticorps anti-C1q
 - Lymphocytes T

Physiopathologie : C1q

- C1 : premier composant de la voie classique
complexe de grande taille, trois sous-composants : C1q, C1r et C1s
- C1q : composé de 6 unités identiques, chacune comportant une tête globulaire qui fixe l'anticorps, et une queue de type collagène
- Ligand : région Fc des molécules IgG1, IgG3 et IgM agrégées dans des complexes immuns

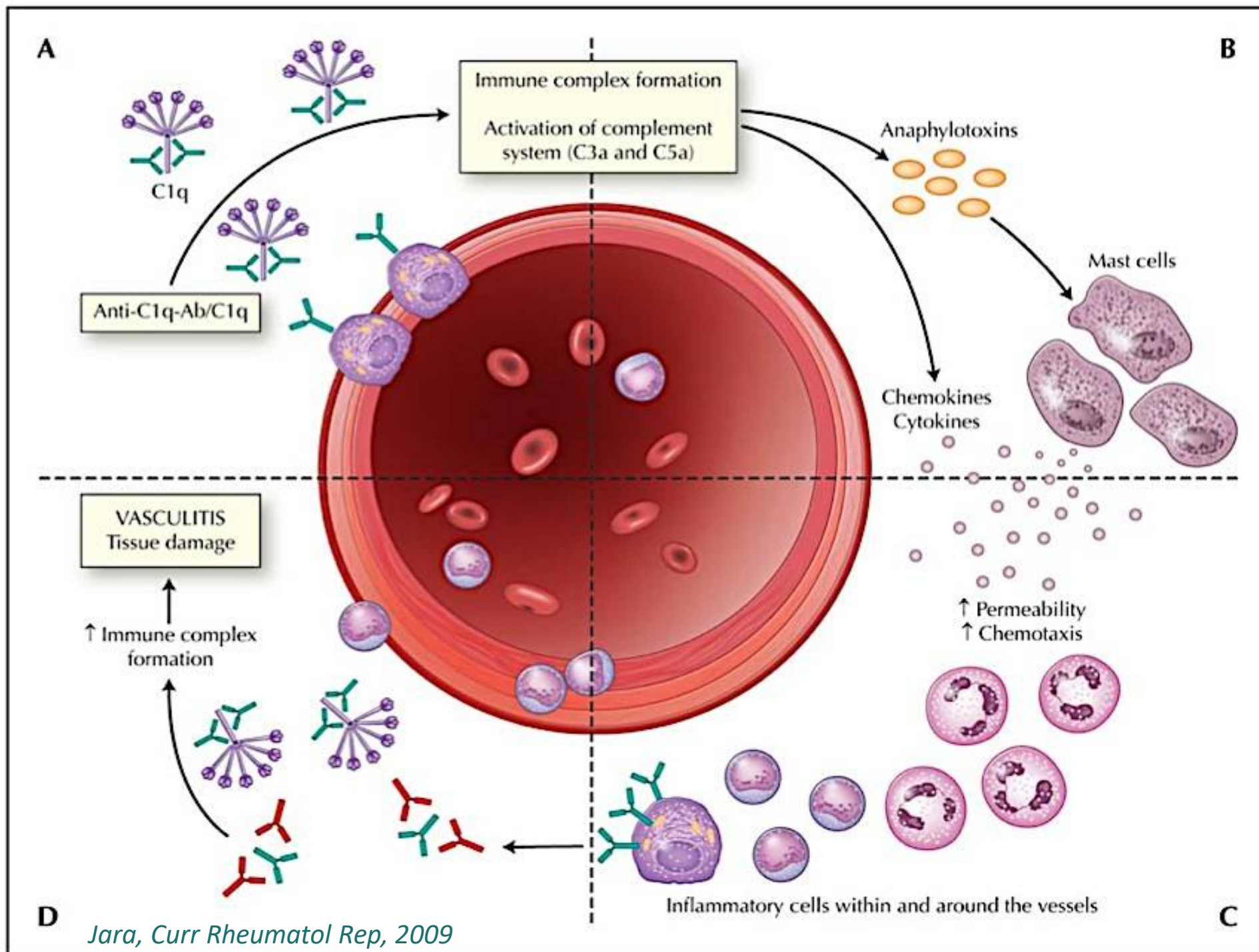


Physiopathologie



Physiopathologie : AC anti-C1q

- AC anti-C1q : non spécifiques
- Lupus érythémateux systémique :
 - corrélés à l'hypocomplémentémie et l'atteinte rénale
- Syndrome de Sjögren
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Goodpasture
- Sclérodermie systémique
- Cryoglobulinémie
- Néphropathie à IgA
- Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique



The Clinical Spectrum and Therapeutic Management of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis

Data From a French Nationwide Study of Fifty-Seven Patients

Marie Jachiet,¹ Béatrice Flageul,² Alban Deroux,³ Alain Le Quellec,⁴ François Maurier,⁵
Florence Cordoliani,² Pascal Godmer,⁶ Claire Abasq,⁷ Leonardo Astudillo,⁸ Pauline Belenotti,⁹
Didier Bessis,¹⁰ Adrien Bigot,¹¹ Marie-Sylvie Doutre,¹² Mikaël Ebbo,⁹ Isabelle Guichard,¹³
Eric Hachulla,¹⁴ Emmanuel Héron,¹⁵ Géraldine Jeudy,¹⁶ Noémie Jourde-Chiche,¹⁷
Denis Jullien,¹⁸ Christian Lavigne,¹⁹ Laurent Machet,²⁰ Marie-Alice Macher,²¹
Clotilde Martel,²² Sara Melboucy-Belkhir,²³ Cécile Morice,²⁴ Antoine Petit,²
Bernard Simorre,²⁵ Thierry Zenone,²⁶ Laurence Bouillet,²⁷ Martine Bagot,²
Véronique Frémeaux-Bacchi,²⁸ Loïc Guillevin,²⁹ Luc Mouthon,²⁹ Nicolas Dupin,¹
Selim Aractingi,¹ and Benjamin Terrier,²⁹ for the French Vasculitis Study Group

Patients et méthodes

- Etude nationale, multicentrique, rétrospective
Dermatologie, Médecine Interne, Néphrologie
- Critères d'inclusion :
 - Lésions urticariennes chroniques
 - Vascularite leucocytoclasique sur la biopsie cutanée
 - Baisse du complément C3 et/ou C4
- Fiches de recueil standardisées :
caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques

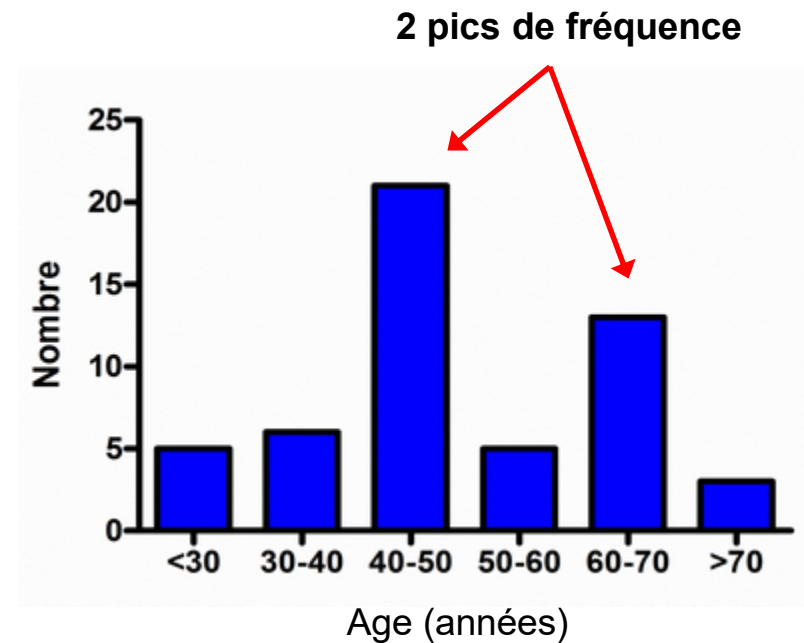
Patients et méthodes

- Evaluation de la réponse :
 - Cutanée : complète, partielle > ou < 50%, absente
 - Extra-cutanée : similaire ou dissociée
 - Immunologique : complète, partielle, absente
- TTF (Time to Treatment Failure) : délai avant échec du traitement

Caractéristiques des patients

Démographie	n=57
Sexe féminin	42 (74%)
Age médian	45 (15-83)

Caractéristiques	
VUH isolée	43 (75%)
VUH associée	14 (25%)
<i>LES</i>	10
<i>Sjögren</i>	2
<i>Sclérodermie</i>	1
<i>Cancer pulmonaire</i>	1
VUH systémique	39 (68%)



Manifestations cutanées

Urticaire	n=57
Erythème	57 (100%)
Prurit	34 (60%)
Douleur	6 (11%)
Pigmentation	12 (21%)
Fixe	45/54 (83%)
Extension > 50%	45/56 (80%)
Poussée > 24 heures	45/51 (88%)
Angioœdème	29 (51%)
Purpura	20 (35%)
Livedo	8 (14%)





Manifestations extra-cutanées

	n=57
Signes généraux	32 (56%)
Atteinte articulaire	47 (82%)
Arthralgies / arthrites / myalgies	47/15/9
Atteinte oculaire	32 (56%)
Sclérite/uvéite/conjonctivite	13/12/7
Atteinte pulmonaire	11 (19%)
TVO/Dyspnée/Tabagisme	6/8/4
Atteinte digestive	10 (18%)
Douleurs/Diarrhée/Vomissements	8/6/1
Atteinte rénale	8 (14%)
Glomérulaire/Tubulo-interstitielle	7/1

Caractéristiques biologiques

	n=57
C3, mg/l	450 (40-760)
C4, mg/l	70 (10-320)
C1q abaissé ou effondré	27/30 (90%)
C1 inhibiteur normal	30/30 (100%)
Anti-C1q	
Positif	22/40 (55%)
Négatif	18/40 (45%)
Non fait	17
Anticorps anti-nucléaires	29 (51%)
Anti-SSA/Anti-ADN/Anti-RNP/Anti-Sm	14/10/1/1

Caractéristiques histologiques

	n = 20
Œdème dermique	6/20 (30%)
Infiltrat inflammatoire dermique	20/20 (100%)
Péricapillaire/interstitiel	16/10
PNN	20/20 (100%)
Leucocytoclasie	19/20 (95%)
Lymphocytes/PNE/histiocytes	10/8/3
Nécrose fibrinoïde	5/20 (25%)
Endothélium turgescent	6/20 (30%)
Parois vasculaires dissociées	3/20 (15%)
Dépôts de fibrine	3/20 (15%)
Extravasation d'hématies	2/20 (10%)

Immunofluorescence directe

IFD cutanée : positive dans 31/53 cas (58%)

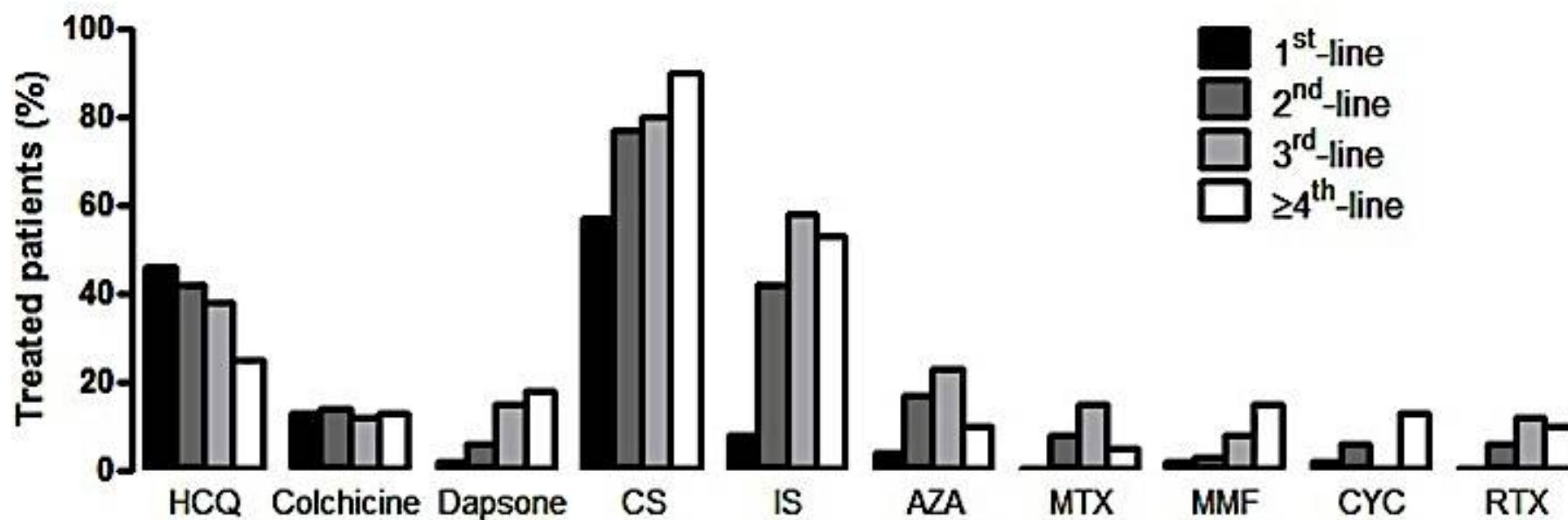
Type de dépôt	n = 12
IgG-IgM-IgA	8-6-4
C3-C4-C1q	10-0-3

Localisation des dépôts	n = 12
Péri-capillaires	10/12 (83%)
Jonction dermo-épidermique	8/12 (67%)

VUH avec ou sans anticorps anti-C1q

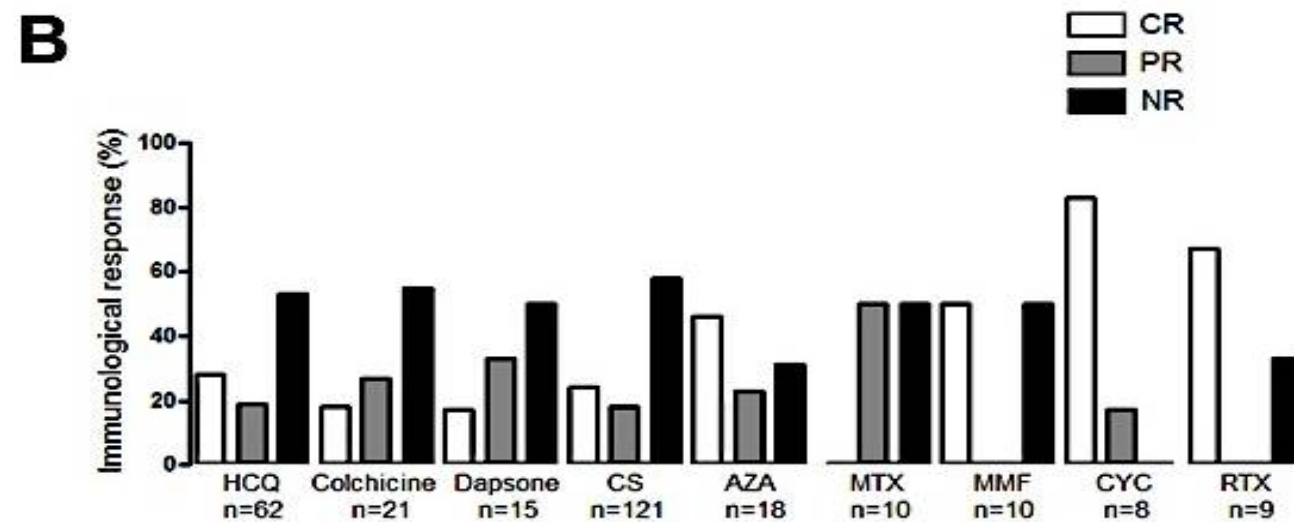
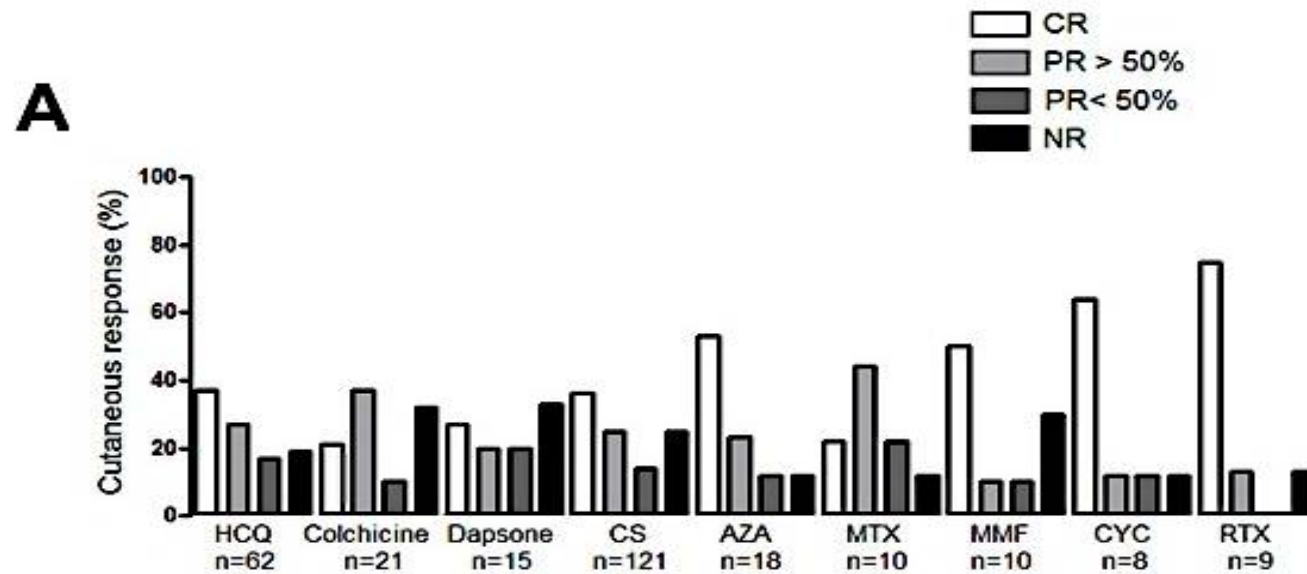
	Anti-C1q + n=22	Anti-C1q - n=18
Age, années	45 (15-71)	46 (15-66)
Sexe féminin	19 (86%)	11 (61%)
VUH isolée	16 (73%)	13 (72%)
VUH systémique	20 (91%)	11 (61%)
Manifestations cliniques		
Angioœdèmes	14 (64%)	8 (44%)
Signes généraux	15 (68%)	12 (67%)
Atteinte articulaire	21 (95%)	14 (78%)
Atteinte oculaire	18 (82%)	8 (44%)
Atteinte pulmonaire	3 (14%)	6 (33%)
Atteinte digestive	2 (9%)	6 (33%)
Atteinte rénale	6 (27%)	2 (11%)

Prise en charge thérapeutique



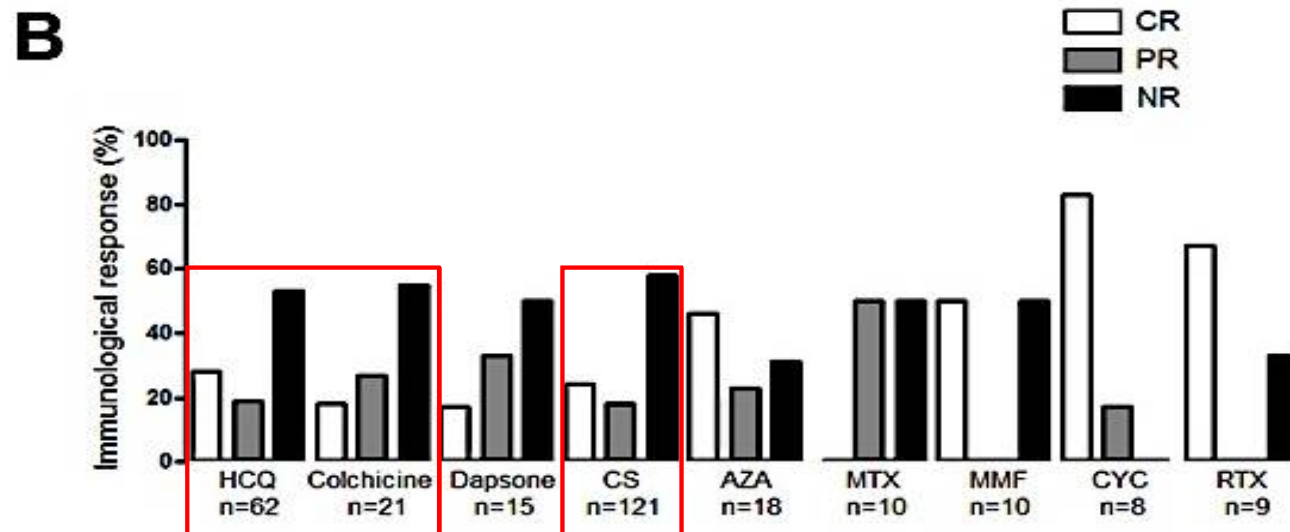
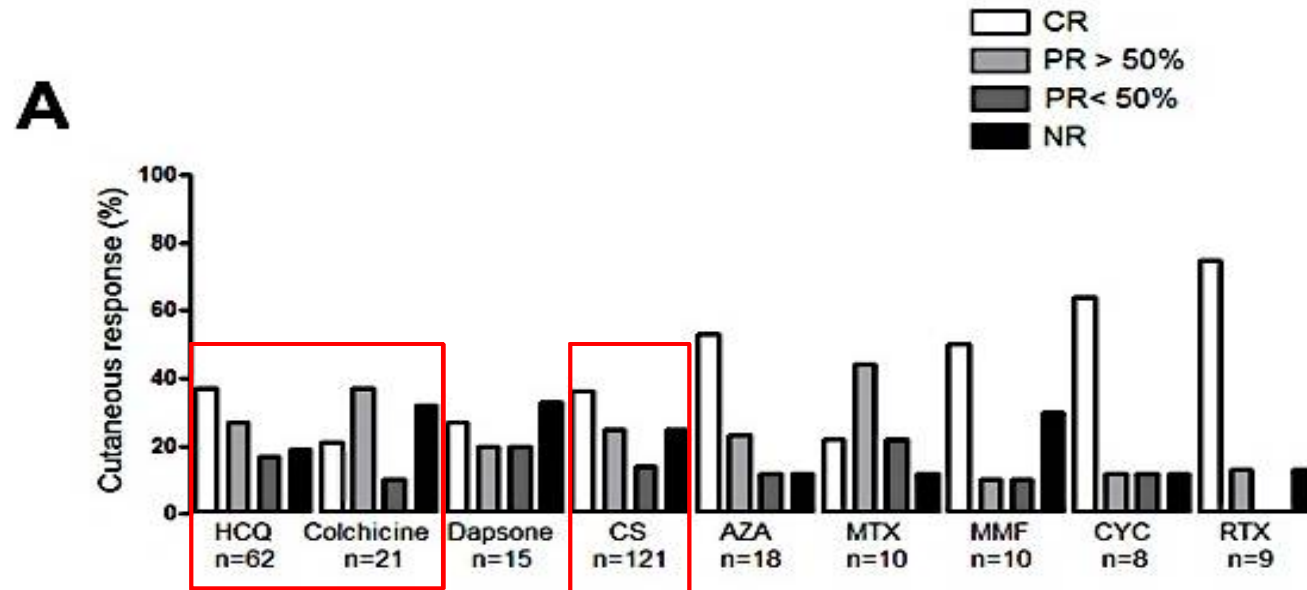
Lignes	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	≥ 4 ^{ème} ligne
Nombre	56	39	28	41

Résultats : réponse thérapeutique

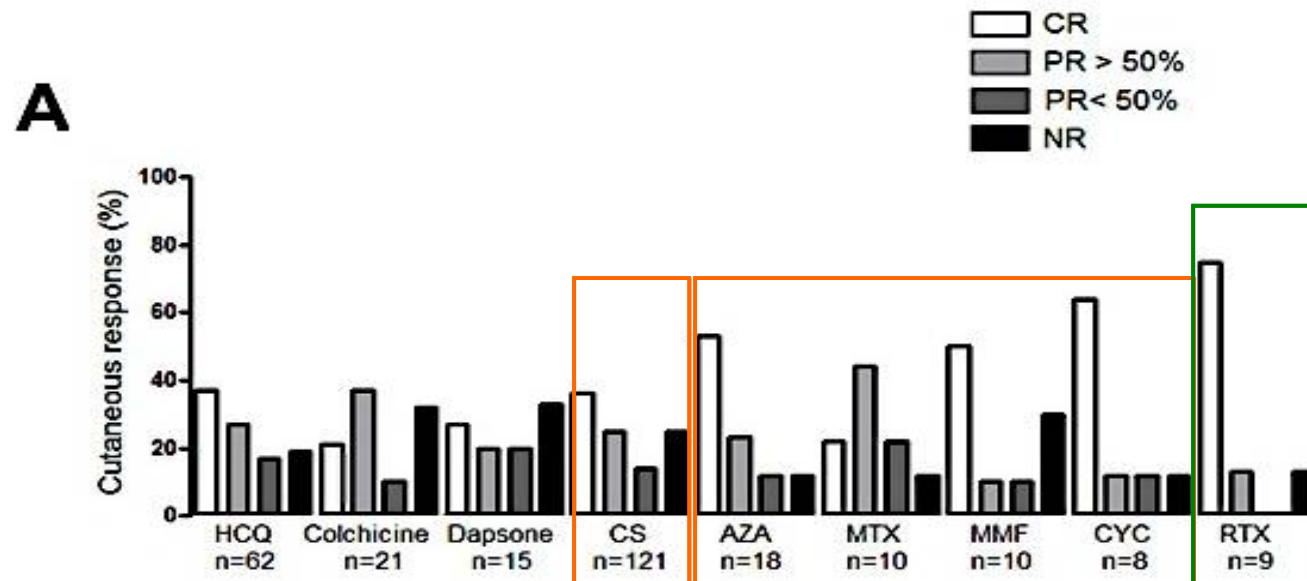


Réponse thérapeutique

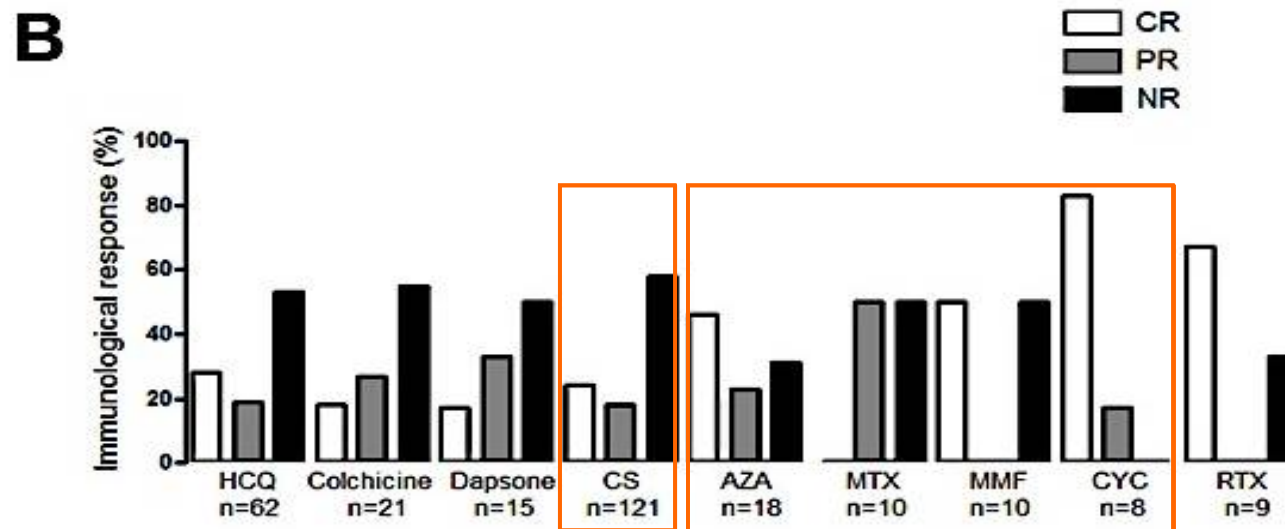
1^{ère} ligne



Réponse thérapeutique



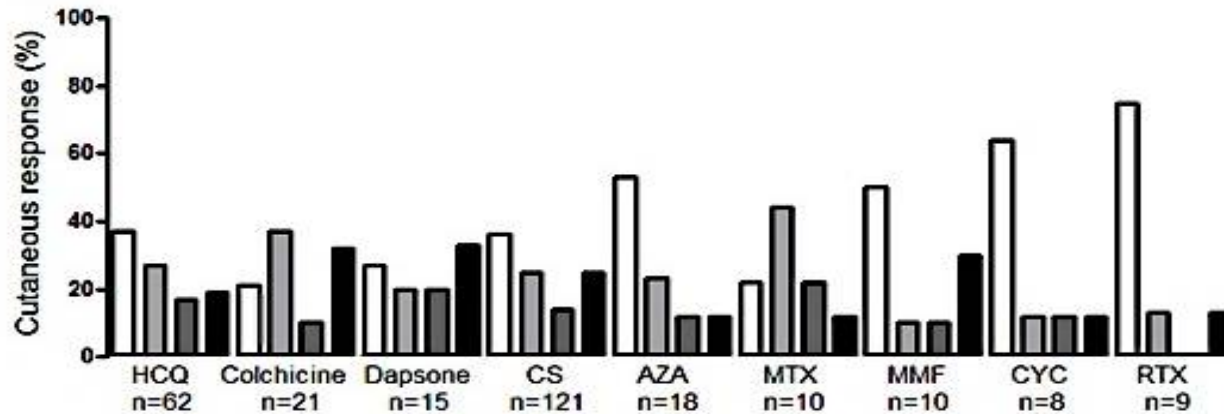
≥ 2^{ème} ligne



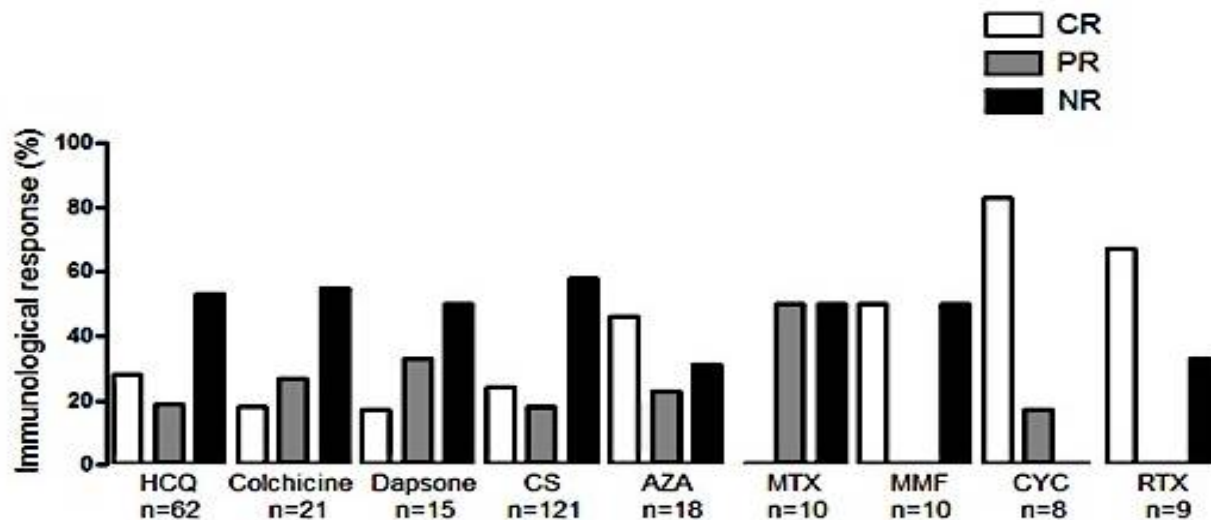
Résultats : réponse thérapeutique

Réponses cutanée et extra cutanée parallèles 80%

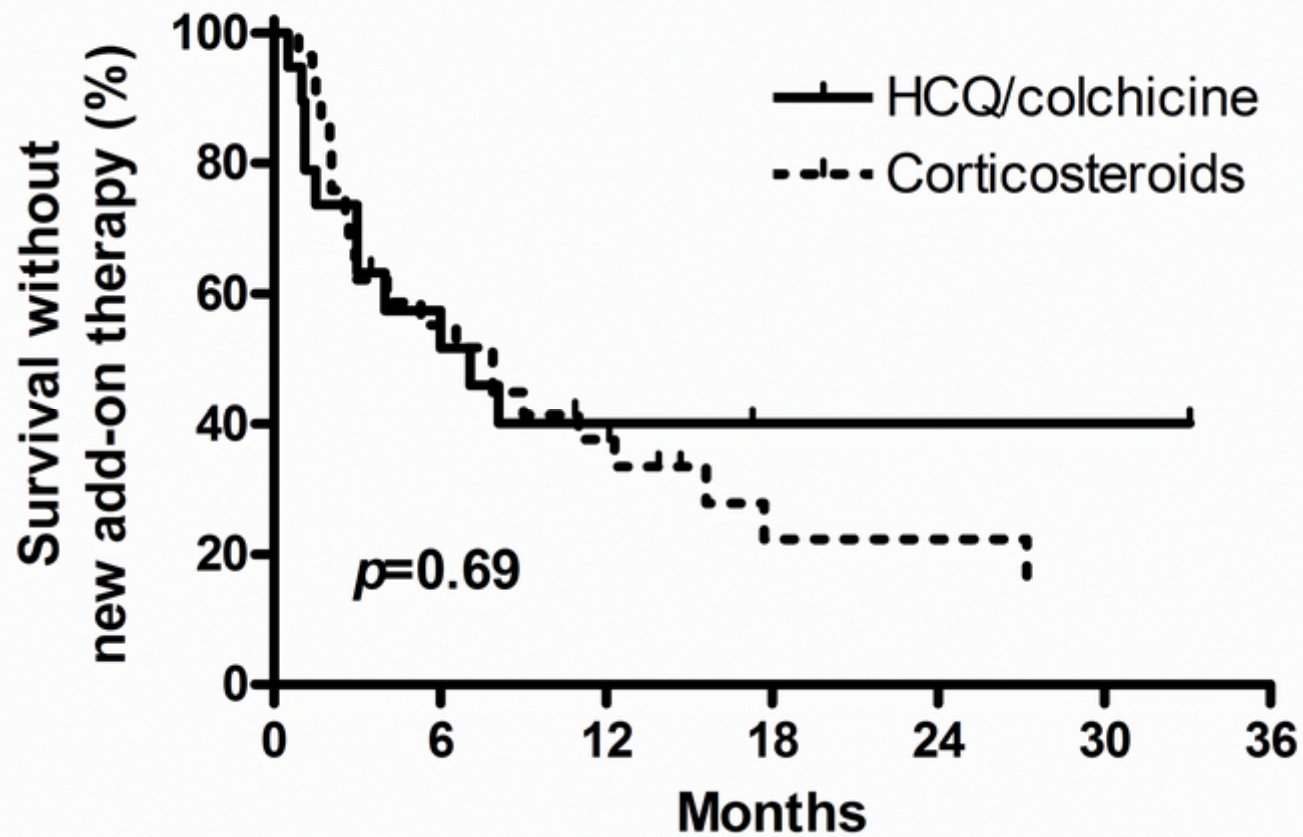
A



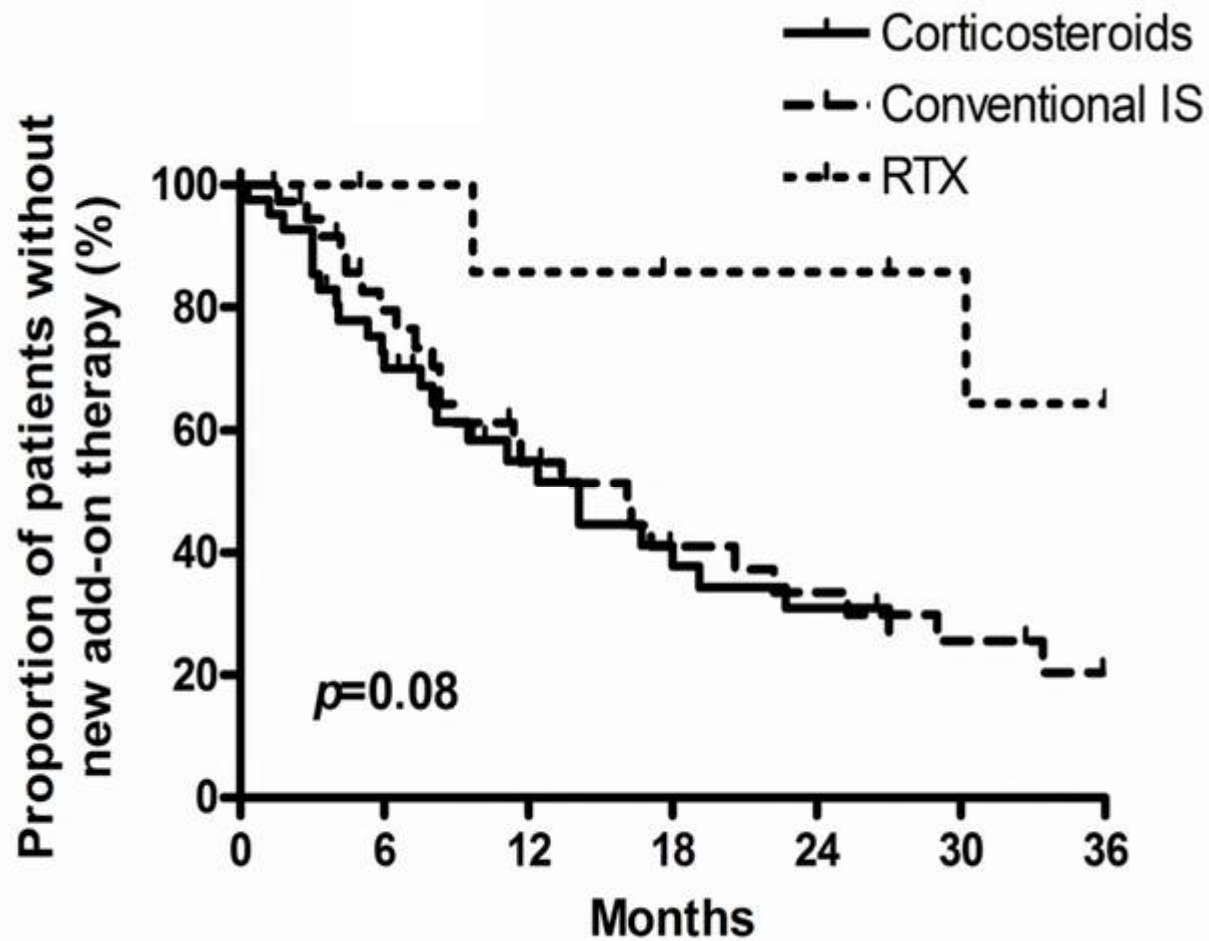
B



Efficacité thérapeutique

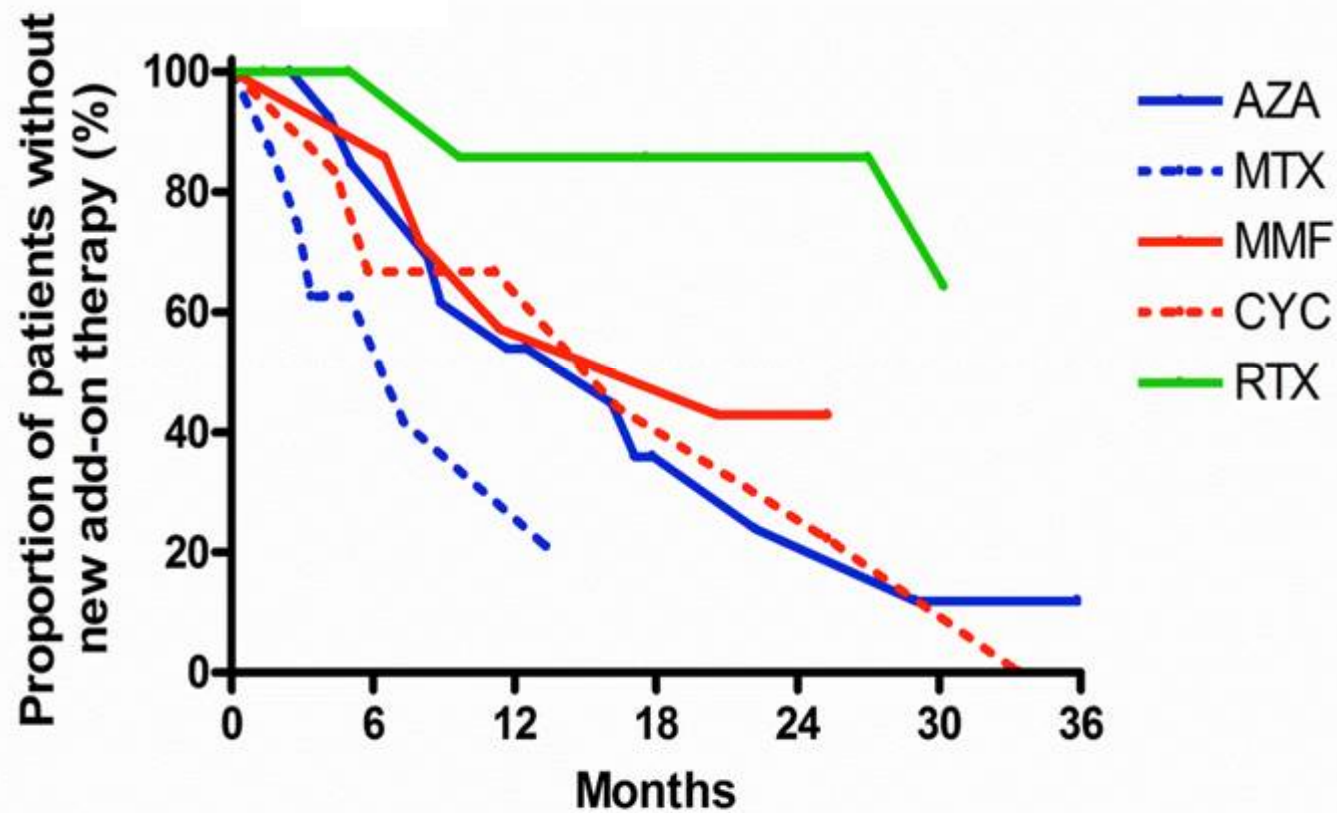


Efficacité thérapeutique



Efficacité thérapeutique

Anti-C1q : aucune incidence sur la réponse thérapeutique



Evolution

- Suivi médian 61 mois (1-244)
- 8 complications graves
infectieuses, cardiovasculaires, néoplasiques
- 2 décès de cancer

Discussion : présentation clinique

- Prédominance féminine (3/4)
- Age médian 45 ans
- Cas pédiatriques : atteinte rénale
- Souvent isolée (3/4)
- Association maladies systémiques : LES, Sjögren
- Pas d'association aux cancers / hémopathies
- Systémique : cutanée, articulaire, oculaire

Discussion : présentation biologique

- Anticorps anti-nucléaires : 1/2
 - Anti-ADN associés au LES
 - Hypocomplémentémie
 - Activation de la voie classique
 - **C1q bas**
 - Anticorps anti-C1q : 1/2
- angioœdème, livedo, atteinte oculaire et rénale

Discussion : présentation histologique

- Vascularite leucocytoclasique
- Infiltrat inflammatoire : PNN avec leucocytoclasie
- Nécrose fibrinoïde : 1/4
 - Répéter les biopsies !
- IFD positive : 1/2
- Dépôts péri-capillaires 4/5
- Dépôts sur la jonction dermo-épidermique 2/3
 - bande lupique non corrélée aux LES

Discussion : prise en charge thérapeutique

- Anti histaminiques inefficaces
- 1^{ère} intention
 - HCQ ou colchicine
 - Corticothérapie faible dose < 0,5 mg/kg/j
- Maladie réfractaire et/ou en rechute :
 - Association corticoïdes et immunosuppresseurs
→ AZA, MMF, CYC
 - RTX
- Suivi taux de complément

Pistes thérapeutiques : omalizumab

- Anticorps monoclonal anti IgE
- Diminue production de cytokines pro-inflammatoires
- Efficacité dans l'urticaire chronique
- 8 cas publiés de VU traités par omalizumab
→ amélioration significative ou rémission

Pistes thérapeutiques : anti-IL1

- TNF, IL6, IL1 : médiateurs de l'inflammation vasculaire
- IL1 : maladies auto-inflammatoires → symptômes communs avec les VU
→ Rôle dans la pathogénèse des VU ?
- 10 patients VU traités par canakinumab :
→ amélioration UVAS et PGA, diminution taux IL1 et IL6
- 1 patient VUH traité par anakinra :
→ Bonne réponse cutanée et extra-cutanée

Pistes thérapeutiques : inhibiteur du récepteur C5a

- CCX168 : inhibiteur du récepteur pour le C5a (CD88)
- Cible l'anaphylatoxine C5a, libérée suite l'activation de la voie classique du complément
- Rôle du C5a :
 - Activation des mastocytes et libération d'histamine
 - Activité chimiotaxique
 - Activation de la voie des lipooxygénases
 - Augmentation de l'adhésion leucocytaire à l'origine de la vascularite
- 2 essais phase II ayant évalué efficacité et tolérance du CCX168 dans les VAA + 1 essai de phase III en cours

Conclusion

- VU : entité anatomo-clinique
- Spectre étendu, VU isolée ou maladies associées
- Continuum VUN → VUH
- VUH : vascularite systémique rare
- Baisse du C1q
- Absence de prise en charge thérapeutique codifiée
 - 1^{ère} intention : HCQ, colchicine
 - 2^{ème} intention : immunosuppresseurs et corticoïdes