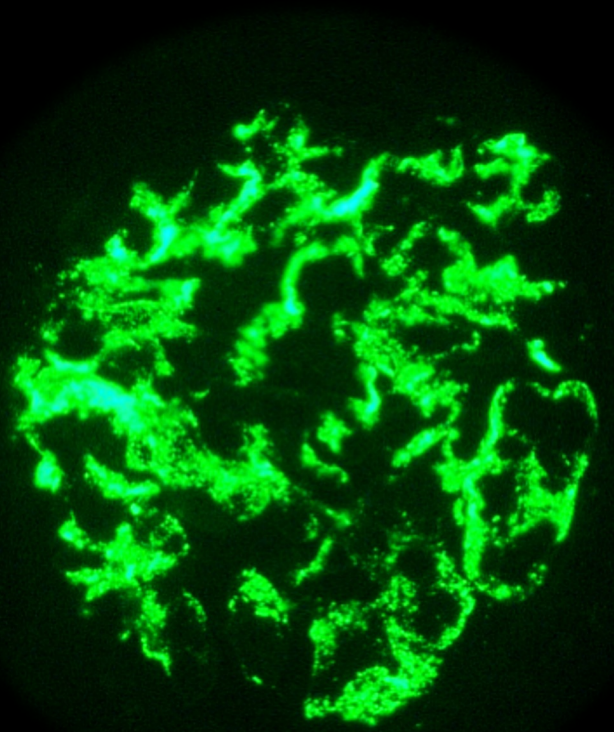
Université Paris Cité

Hôpital Cochin
Port-Royal
AP-HP

Vascularite à IgA



GFEV GROUPE FRANÇAIS D'ÉTUDE DES VASCULARITES

Benjamin Terrier
Médecine Interne
Hôpital Cochin, Université Paris Cité
CRMR Maladies Rares d'Ile de France
INSERM U970

Une vascularite avec des dépôts d'IgA

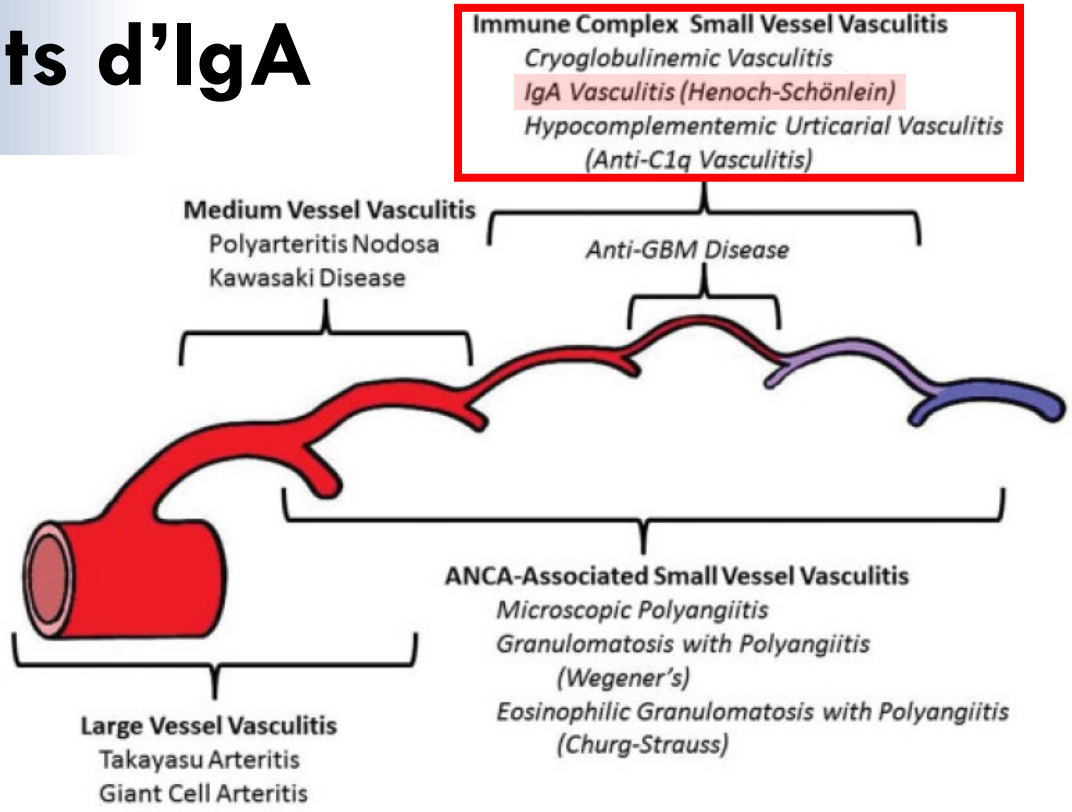
Maladie décrite en 1802 par Heberden puis par Schönlein en 1837 sur l'association d'un prupura avec arthralgies

Ajout par Henoch des atteintes gastro-intestinale en 1874 et rénale en 1899

Epidémiologie

Incidence chez l'enfant : 3-26/100 000 (4-7 ans)

Incidence chez l'adulte : 0,1-1,8/100 000



Vascularite avec dépôts prédominant d'IgA1, touchant les vaisseaux de petit calibre (capillaires, veinules, ou artérioles)
Atteignant souvent la peau, le tube digestif et les articulations
Atteinte glomérulaire indistinguable de la néphropathie à IgA

Jennette, Arthritis Rheum, 2013

La clinique, la biologie, le pronostic en 1 diapositive

Un quatuor clinico-biologique

ura + arthralgies + douleurs abdomin

+ glomérulonéphrite

Pas de marqueur biologique spécifique : IgA élevés dans 50%

(mais aussi dans cirrhose, MICI, certaines infections, spondyloarthrite, …)

Pronostic

Sévérité chez l'adulte >>> enfant

Rechutes/chronicité chez 20-30%

Pronostic à court-terme lié à l'atteinte digestive

Pronostic à long-terme lié à l'atteinte rénale

(10-20% d'insuffisance rénale terminale à 5 ans)

Audemard-Verger, Arthritis Rheumatol, 2017
Coppo, AJKD, 2006
Pillebout, J Am Soc Nephrol, 2002
Coppo, Nephrol Dial Transplant, 1997

Purpura pétéchial

Images : Pr Nicolas Dupin (Cochin)

Purpura pétéchial de l'abdomen et des membres supérieurs

Images : Dr Marie Jachiet (Saint-Louis)

Purpura confluent en placards ± ecchymotiques

Images : Dr Marie Jachiet (Saint-Louis)

Purpura confluent avec centre nécrotique

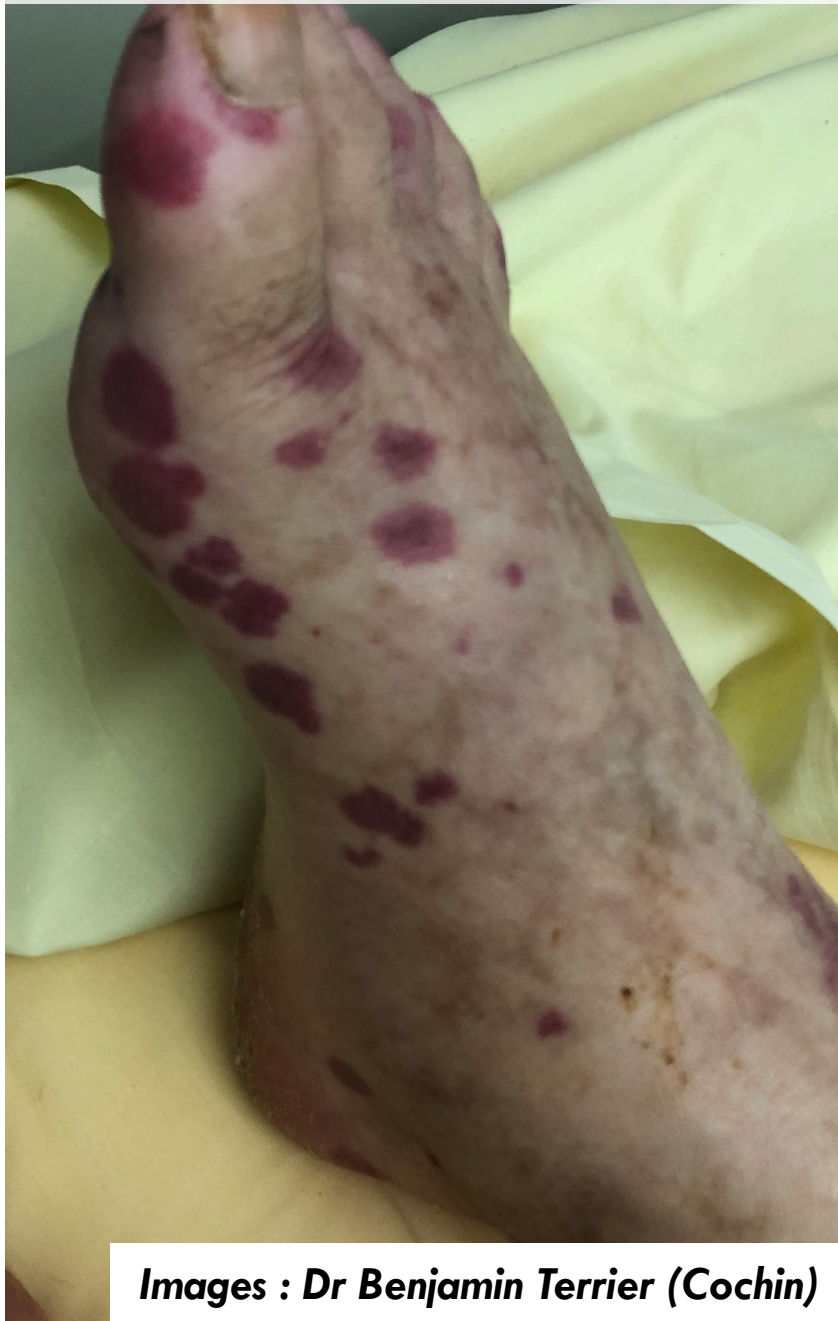
Images : Dr Marie Jachiet (Saint-Louis)

Purpura bulleux avec centre nécrotique

Images : Dr Marie Jachiet (Saint-Louis)

Lésions en cible

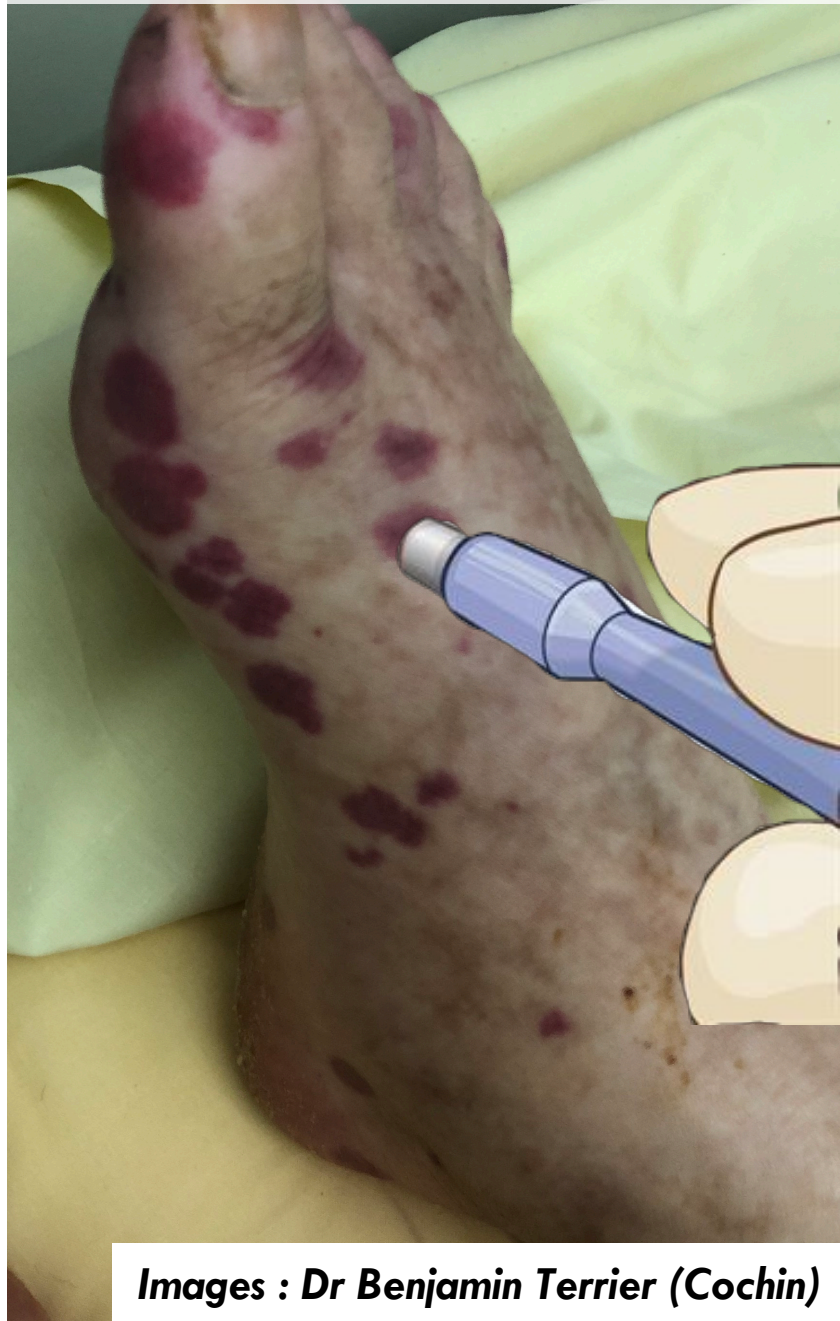
Images : Dr Marie Jachiet (Saint-Louis)



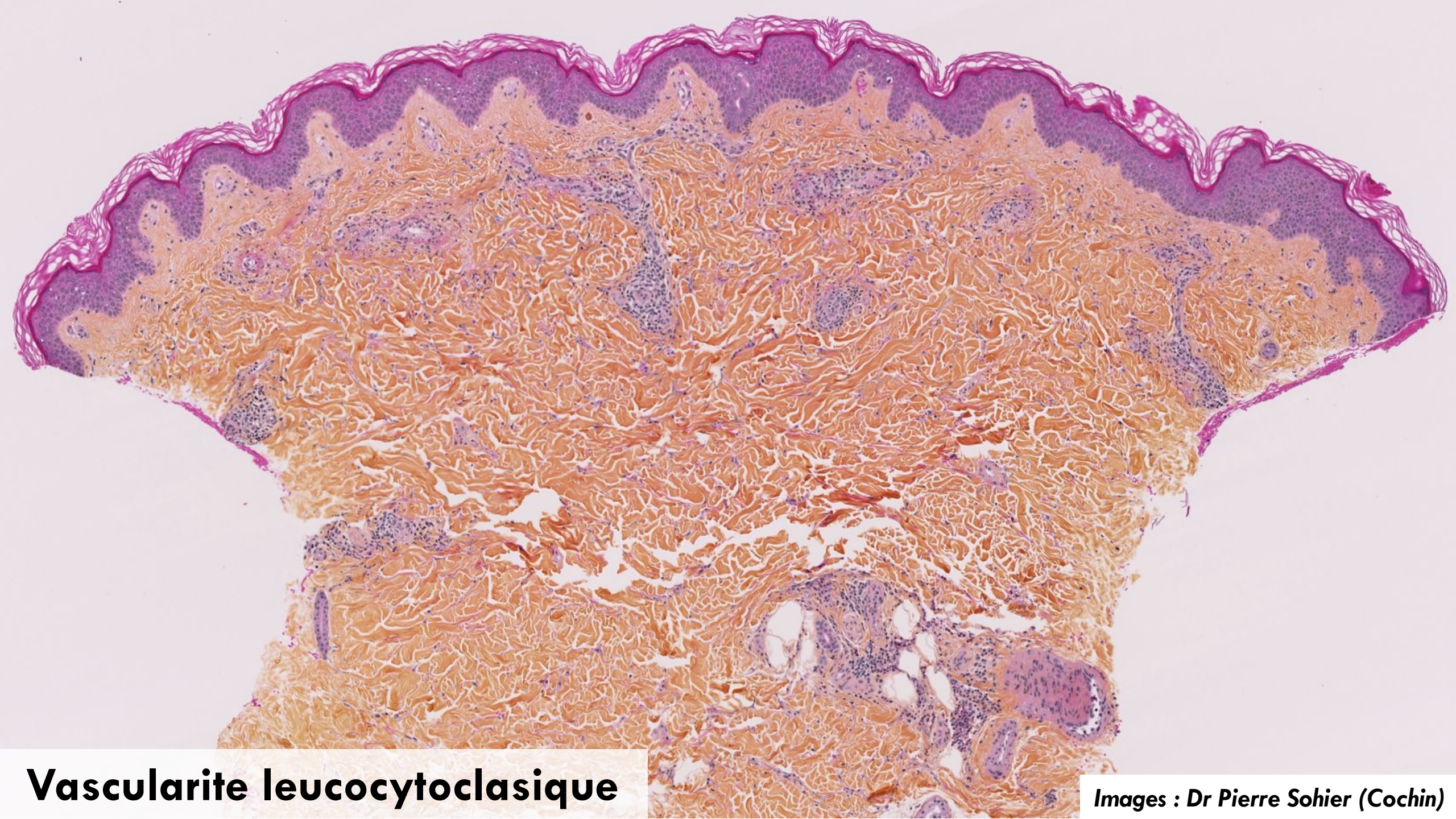
Images : Dr Benjamin Terrier (Cochin)

Lésions en cible

Images : Dr Marie Jachiet (Saint-Louis)

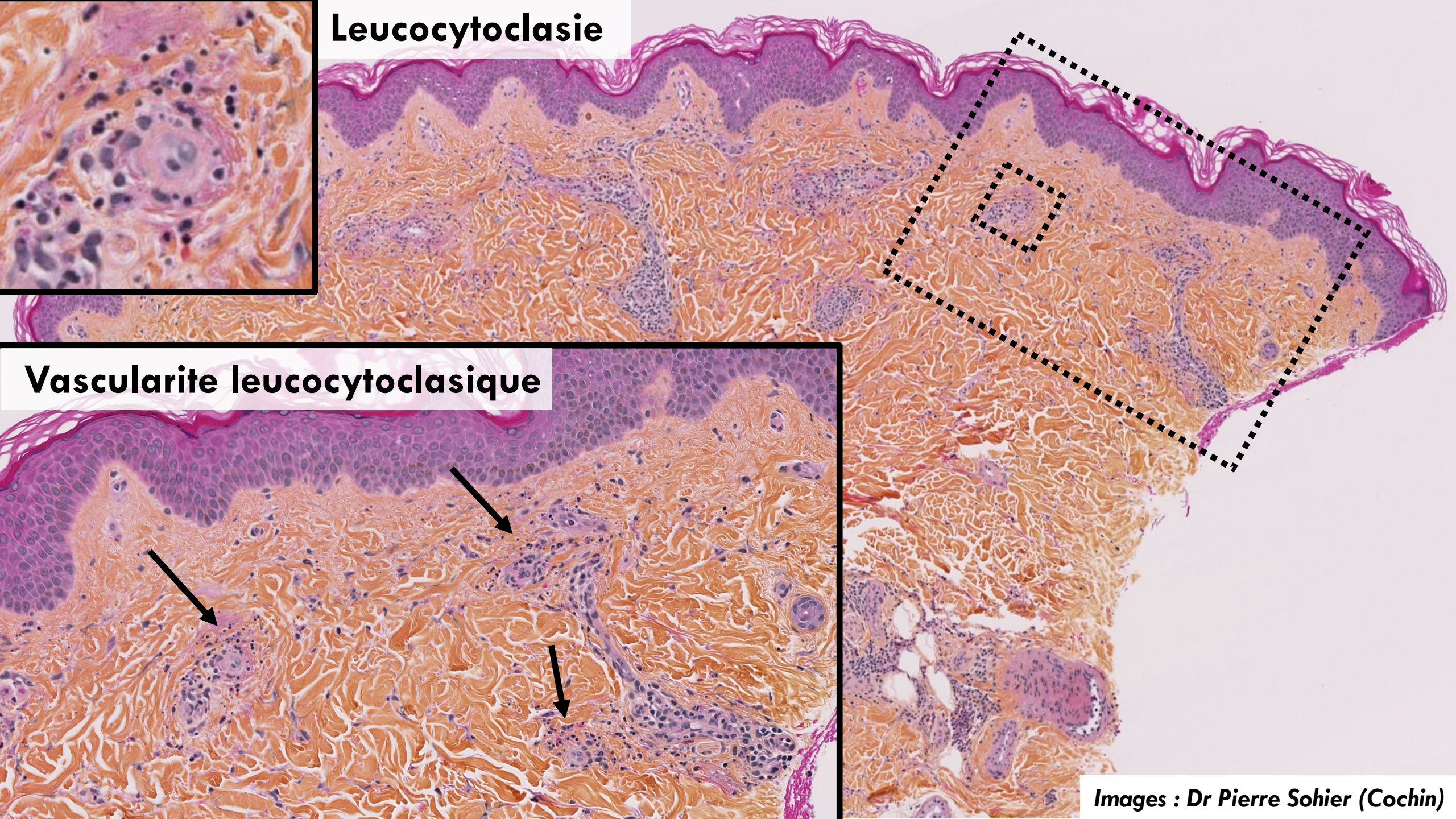


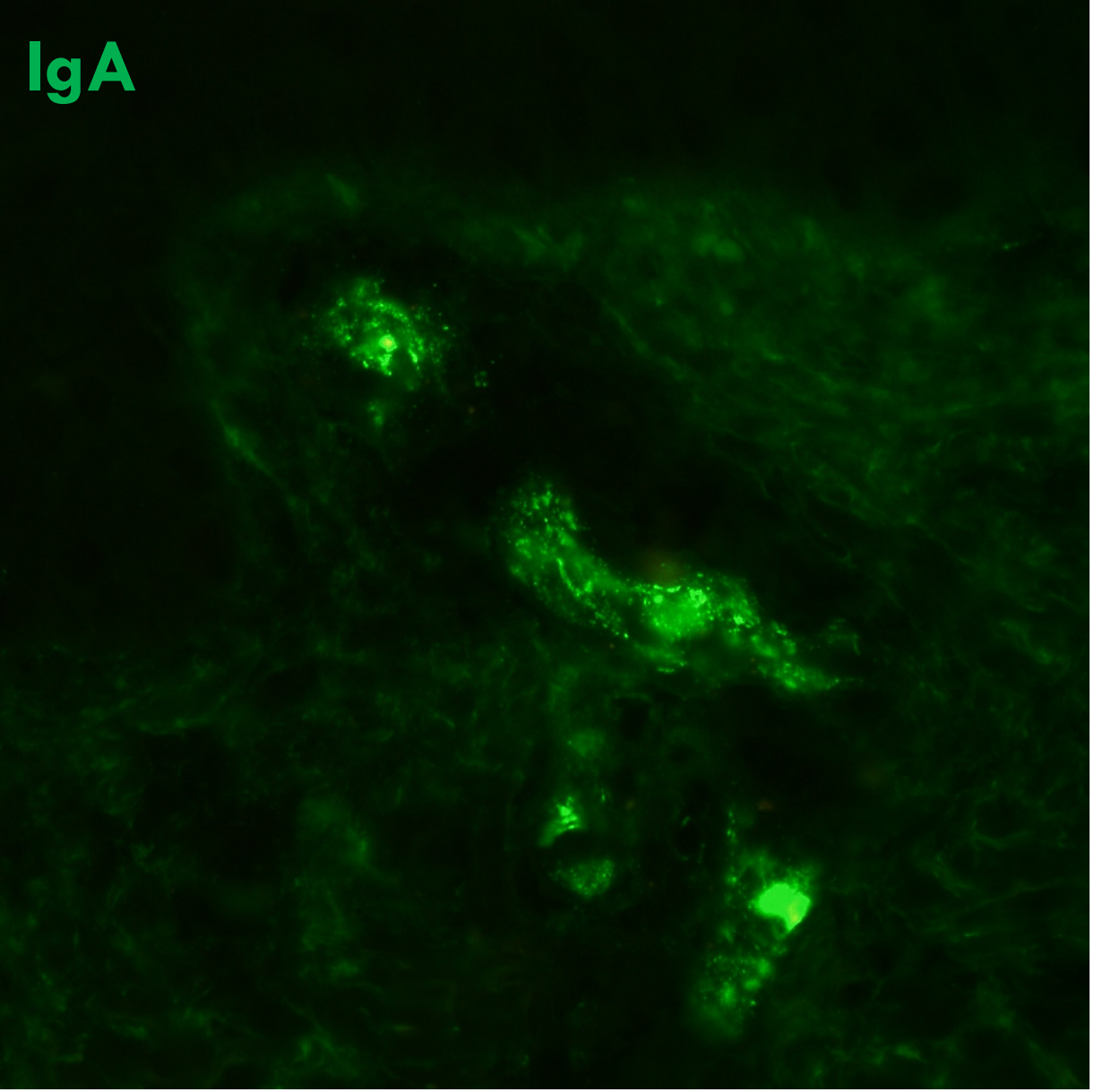
Images : Dr Benjamin Terrier (Cochin)



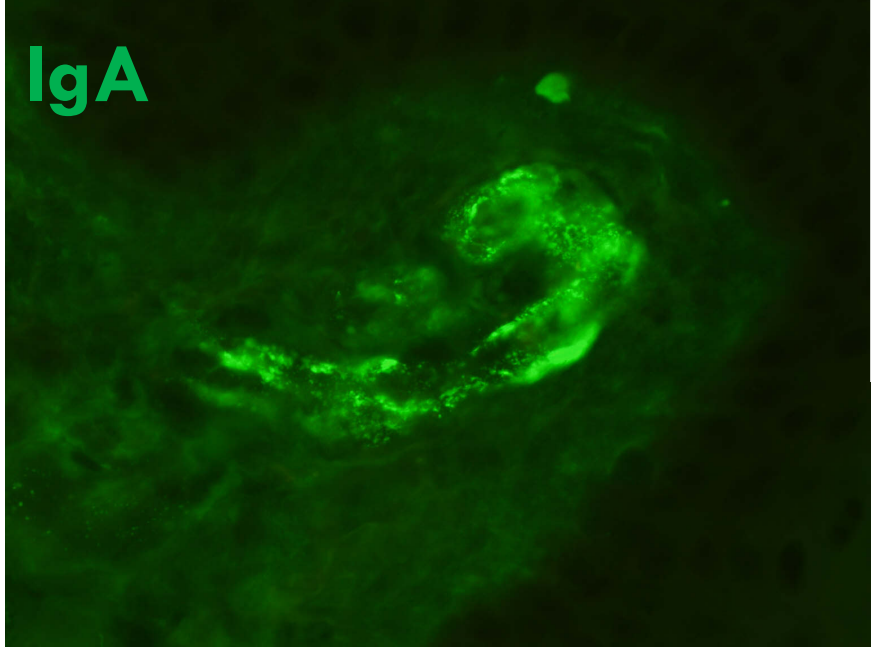
Vascularite leucocytoclasique

Images : Dr Pierre Sohier (Cochin)

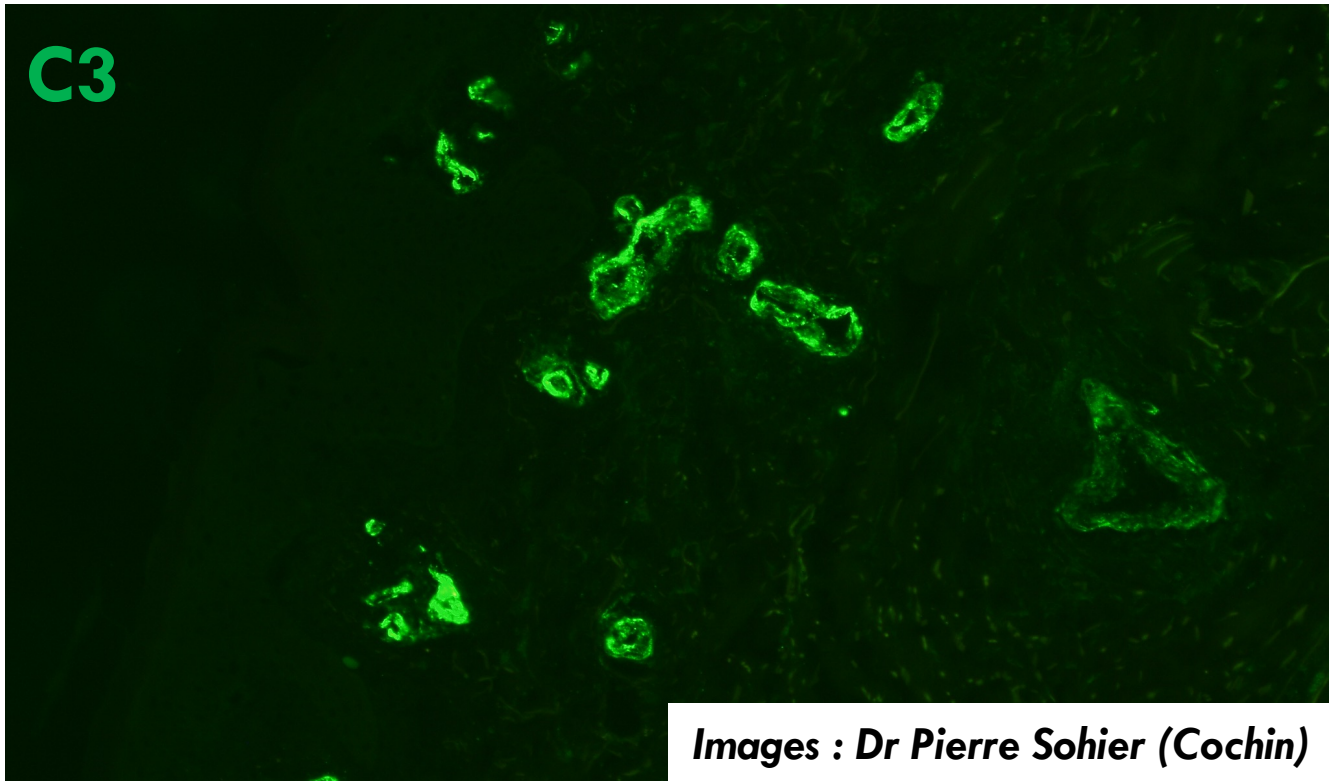

Leucocytoclasie
Vascularite leucocytoclasique
Images : Dr Pierre Sohier (Cochin)



Dépôts d'IgA et de C3 dans la paroi vasculaire



IF à faire sur lésions fraiches +++ (<48 heures)



Images : Dr Pierre Sohier (Cochin)

Une néphropathie glomérulaire à IgA

Indistinguable de la néphropathie à IgA (NIgA)

NIgA : 0,6 à 2% des glomérulopathies de l'adulte

Néphropathie glomérulaire dans 45-85 % chez l'adulte des vascularites à IgA (VIgA) (vs. 20-54% chez l'enfant)

Signe le plus fréquent et précoce: Hématurie microscopique

Protéinurie de débit variable, parfois néphrotique

Insuffisance rénale au diagnostic présente dans 25-30% des cas de l'adulte (vs. <10% chez l'enfant)

Manifestations rénales	Enfants (%)	Adultes (%)
Hématurie macroscopique	42	22
Hématurie microscopique	33	75
Protéinurie	62	55
Syndrome néphrotique	21	19
Insuffisance rénale	8	25
Hypertension artérielle	14	27

Ponction-biopsie rénale

Triple intérêt

Intérêt diagnostique

Intérêt pronostique

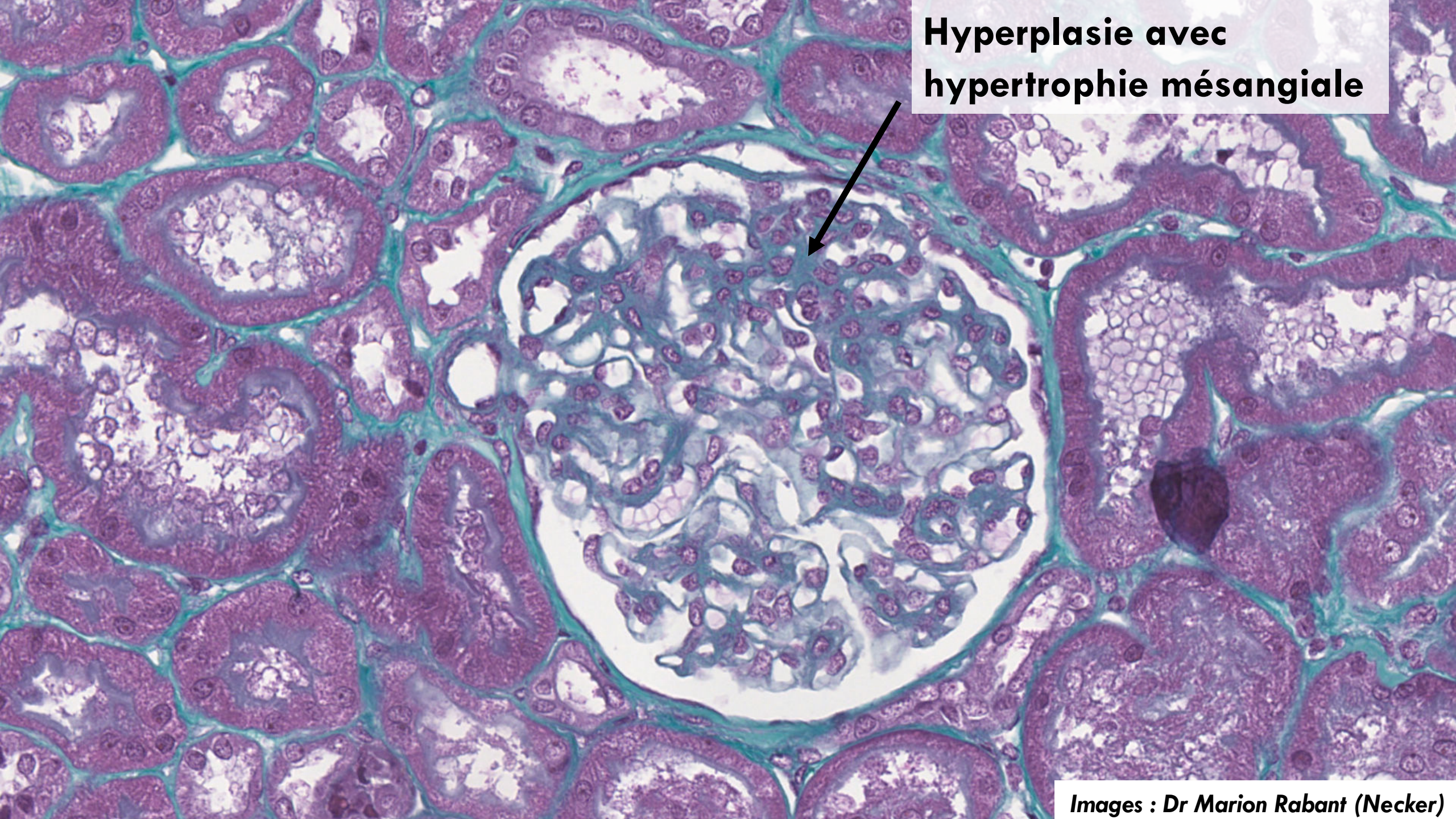
Intérêt thérapeutique

Qui biopsier ?

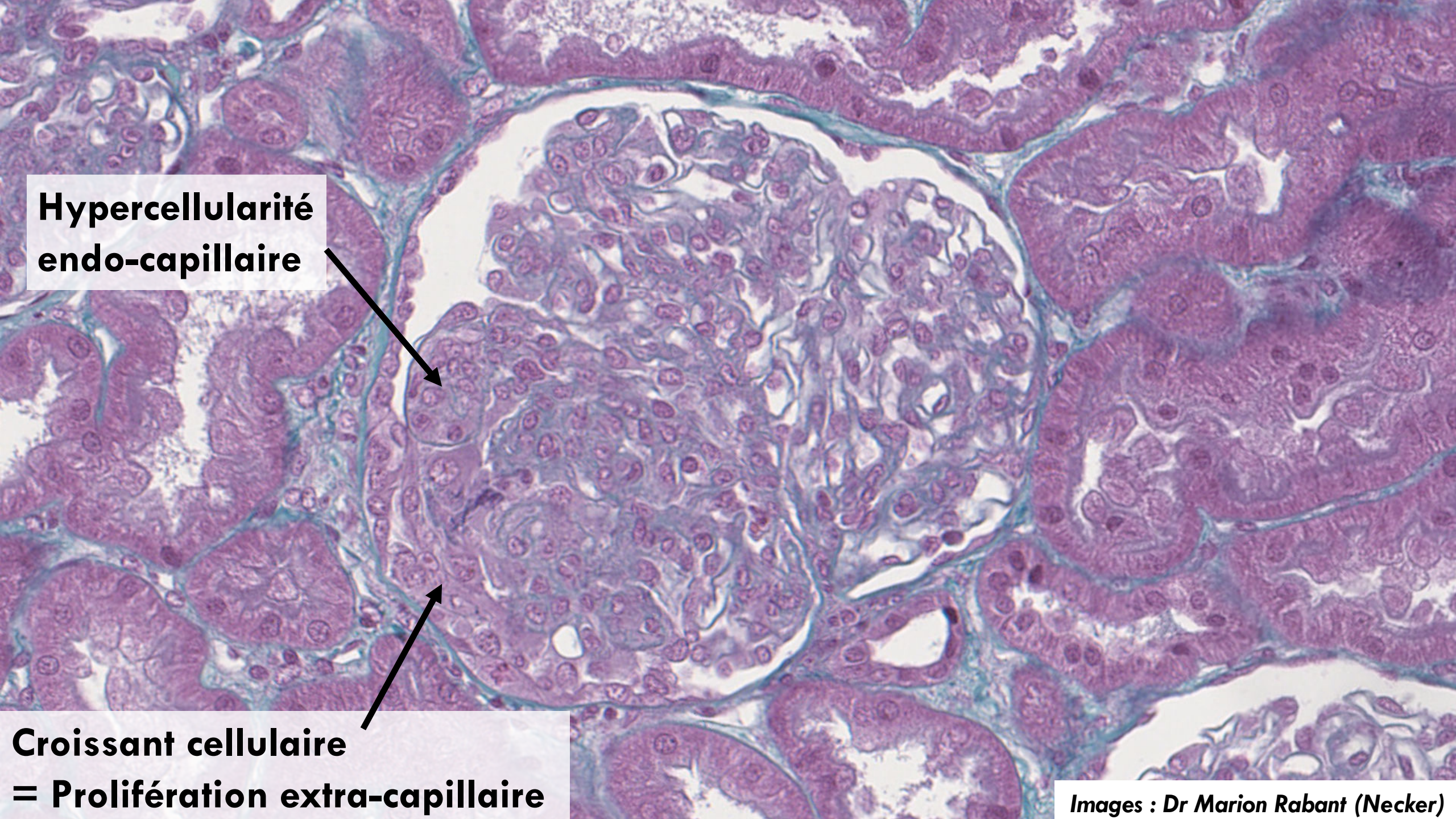
- ***Protéinurie >1 g/j***
- ***Insuffisance rénale***
- ***Syndrome de GNRP***

Pillebout, Presse Med, 2008

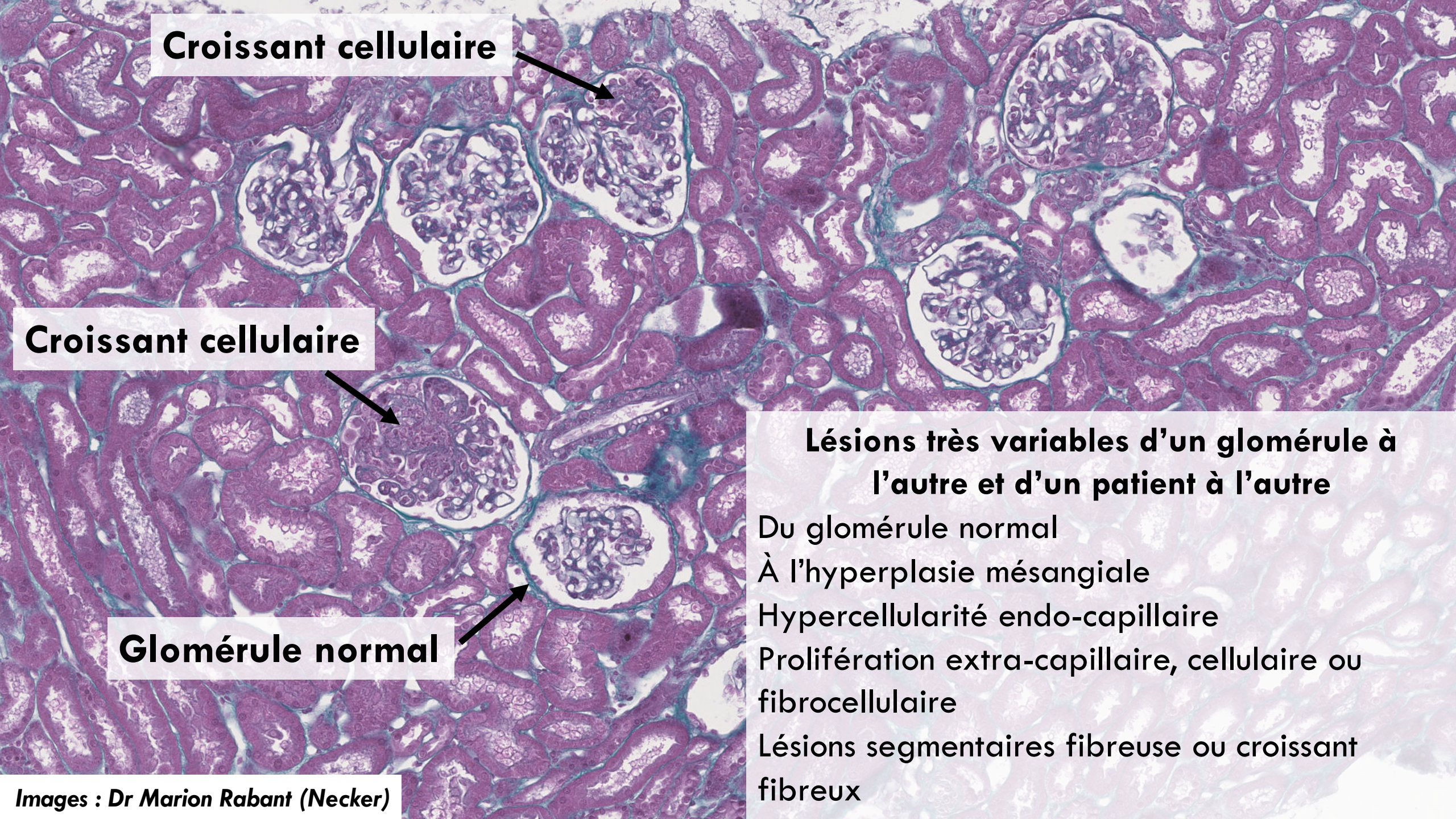
Pillebout, Rev Med Interne, 2014



Images : Dr Marion Rabant (Necker)



Images : Dr Marion Rabant (Necker)



Images : Dr Marion Rabant (Necker)

Lésions très variables d'un glomérule à l'autre et d'un patient à l'autre

Du glomérule normal

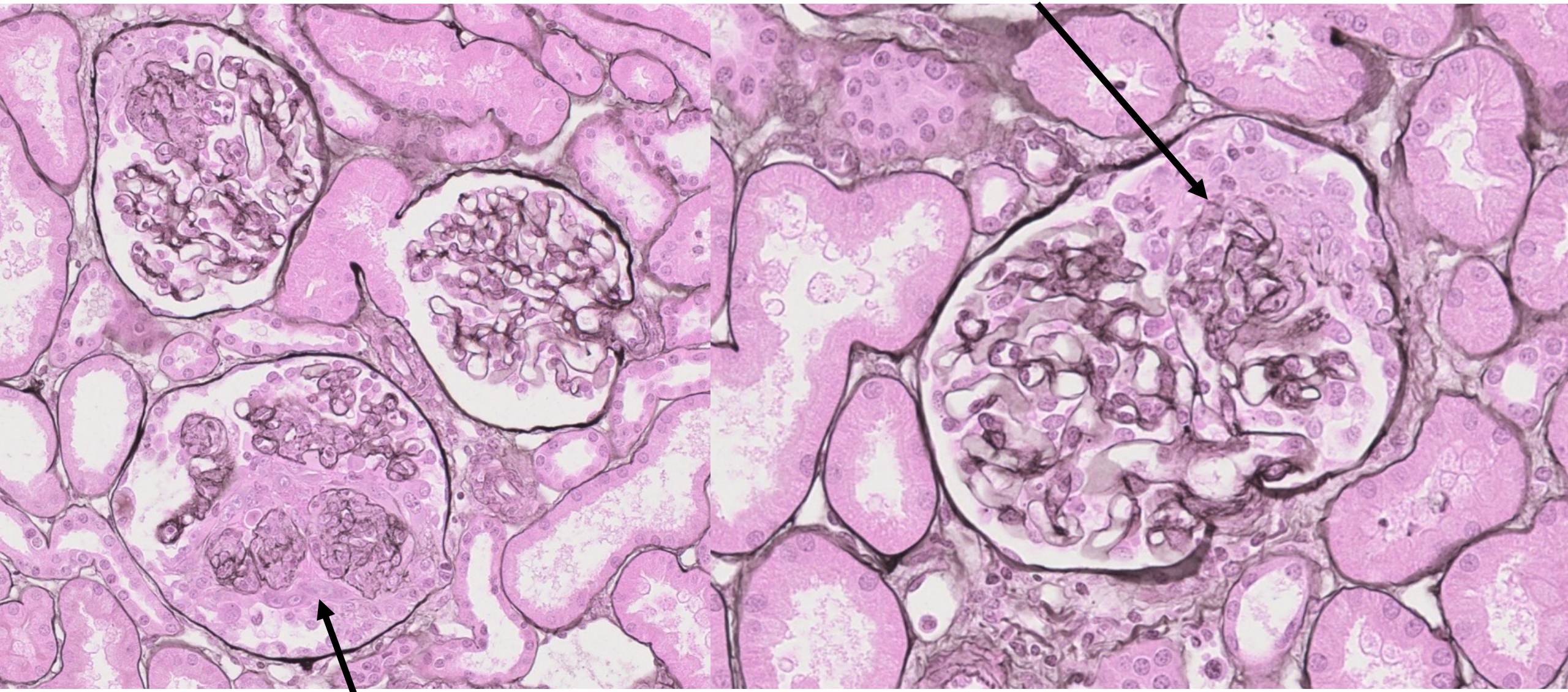
À l'hyperplasie mésangiale

Hypercellularité endo-capillaire

Prolifération extra-capillaire, cellulaire ou fibrocellulaire

Lésions segmentaires fibreuse ou croissant fibreux

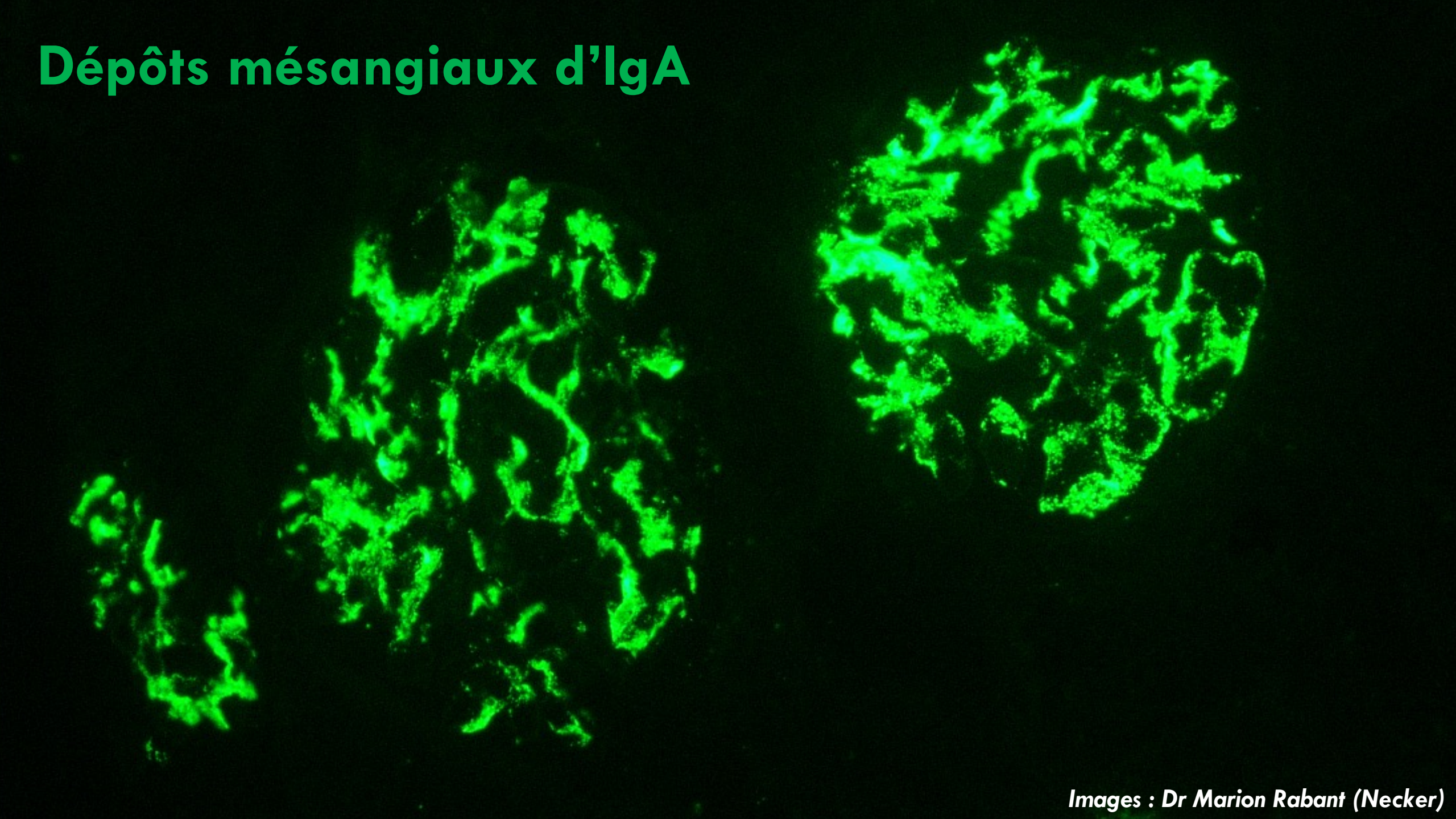
Croissant cellulaire avec rupture de la membrane basale glomérulaire



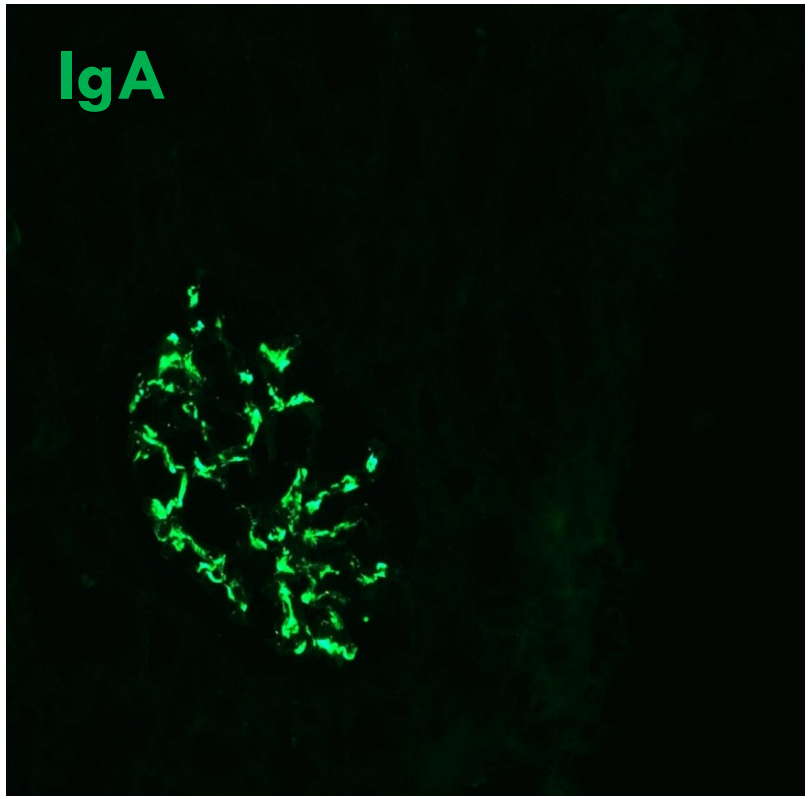
Croissant cellulaire

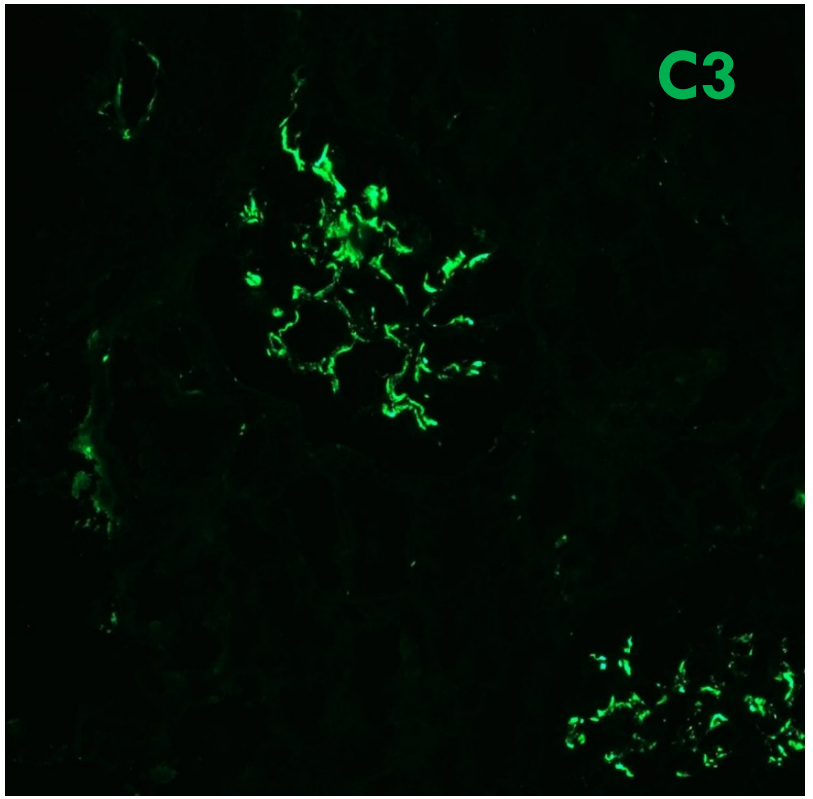
Images : Dr Marion Rabant (Necker)

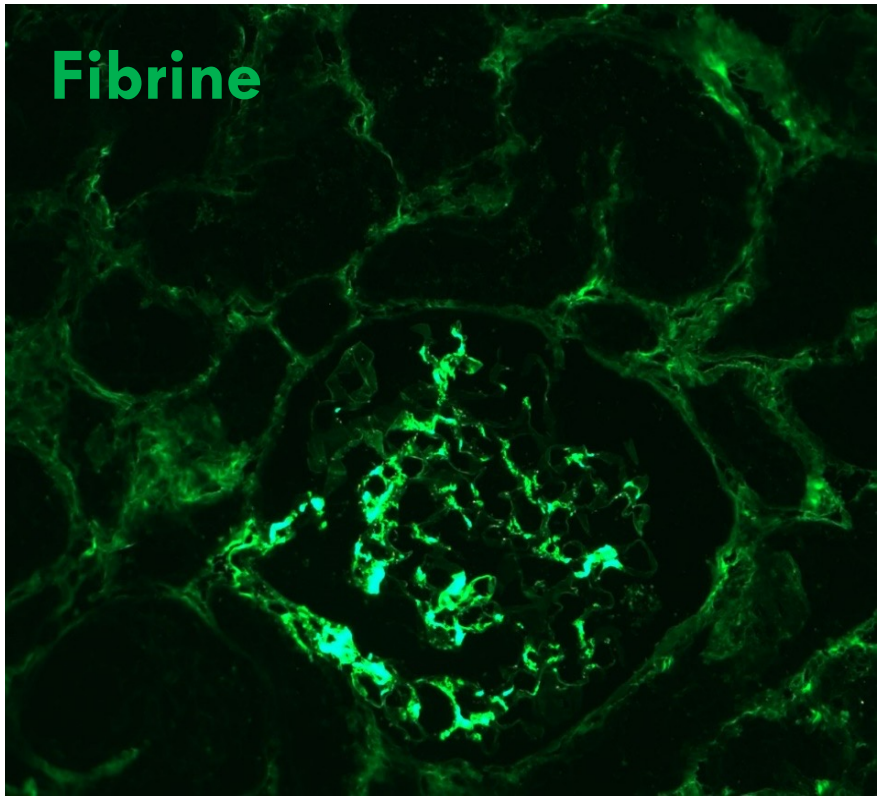
Dépôts mésangiaux d'IgA



Images : Dr Marion Rabant (Necker)







Immunofluorescence directe

Dépôts mésangiaux d'IgA

Dépôts de C3 fréquemment associés

Dépôts mésangiaux de fibrine plus fréquents dans la VIgA que dans la NIgA (**évocateurs de VIgA**)

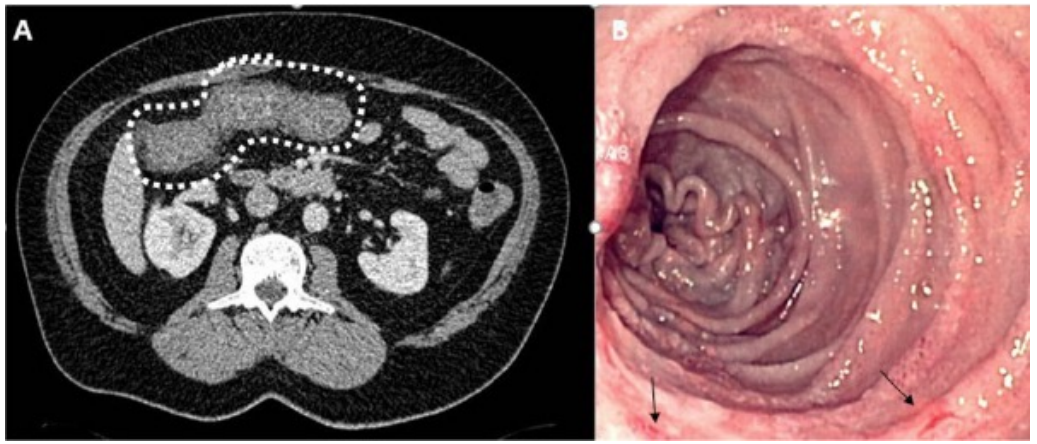
Images : Dr Marion Rabant (Necker)

Une attention toute particulière sur le tube digestif

Atteinte digestive dans 50%, à type de douleurs abdominales dans 99%

Possible hémorragie digestive occulte, plus rarement sévère

Formes graves (transfusions, chirurgie, décès) dans moins de 10%



Characteristic	*n* (%)
Clinical manifestations	
Abdominal pain	135 (99)
Bleeding	43 (31)
Diarrhoea	36 (26)
Nausea or vomiting	26 (19)
Paralytic ileus	13 (9)
Surgical abdomen	6 (4)

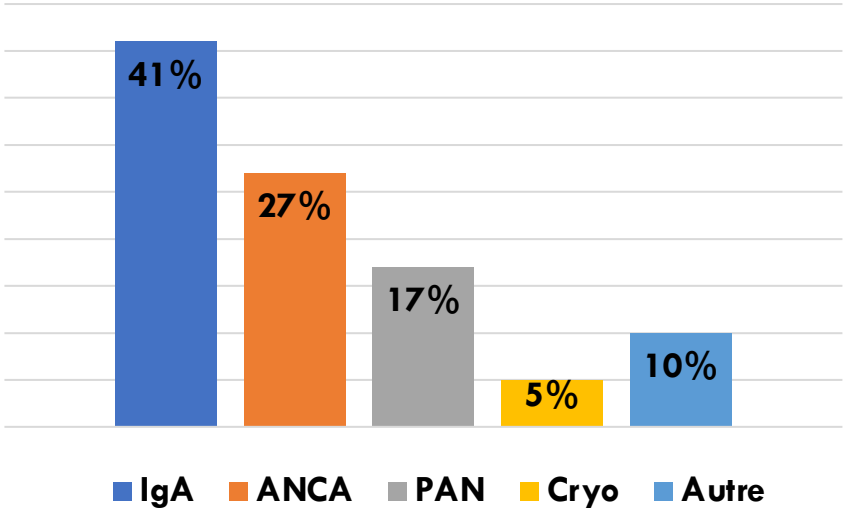
Characteristic	*n* (%)
Radiological features[a]	
CT scan and/or abdominal US	90
Normal	35 (39)
Thickening of intestinal wall	55 (61)
Intestinal dilatation	6 (7)
Submucosal hematoma	2 (2)
Intramural hematoma	1 (1)
Pancreatitis	1 (1)
Endoscopic features	
Upper and/or lower GI endoscopies	78
Normal	10 (13)
Ulceration	43 (55)
Mucosal erythema	27 (35)
Mucosal purpura	21 (27)

Audemard-Verger, Rheumatology, 2020

Les drapeaux rouges du tube digestif

213 patients avec vascularite digestive de toute cause

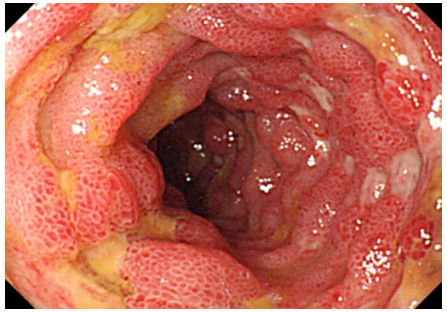
Facteurs prédictifs de gravité ?



39%
Evolution compliquée

- **32%** Réanimation
- **20%** Chirurgie
- **15%** Sepsis
- **8%** Décès

Vascularite à IgA plutôt de bon pronostic



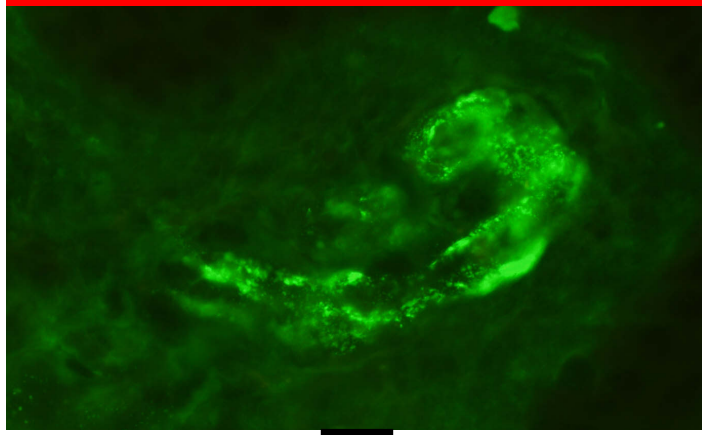
Facteurs associés à évolution compliquée

PAN	Iléus	↗ GB
PS élevé	Méléna	↗ CRP
Morphine	Défense	↘ Hb

Gendreau, Semin Arthritis Rheum, 2021

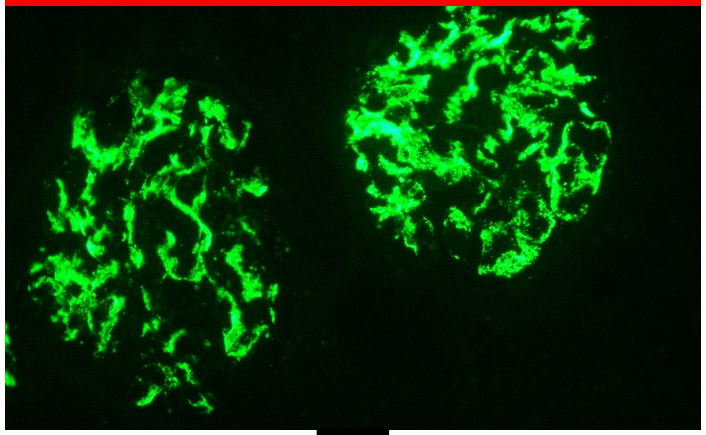
Une maladie des dépôts tissulaires d'IgA1

Dépôts d'IgA dans la paroi des vaisseaux et capillaires de la peau



Vascularite des vaisseaux de petit calibre

Dépôts d'IgA dans le mésangium des glomérules rénaux



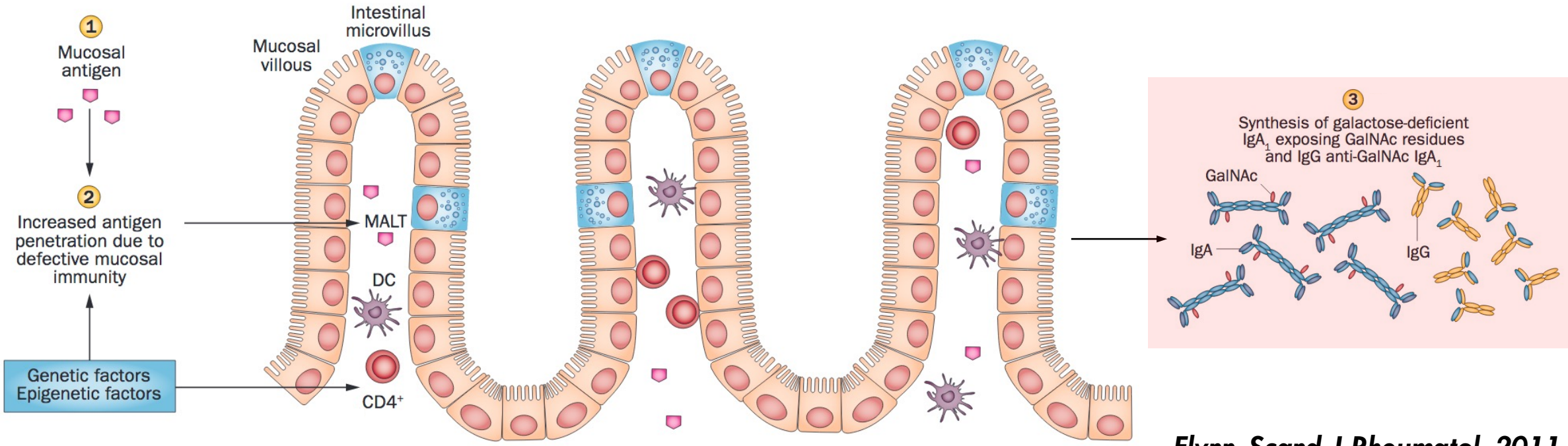
Prolifération mésangiale et endo-capillaire

Dépôts d'IgA dans la paroi des vaisseaux et capillaires du tube digestif

Souffrance des anses intestinales et hémorragie digestive

Une maladie des dépôts tissulaires d'IgA1

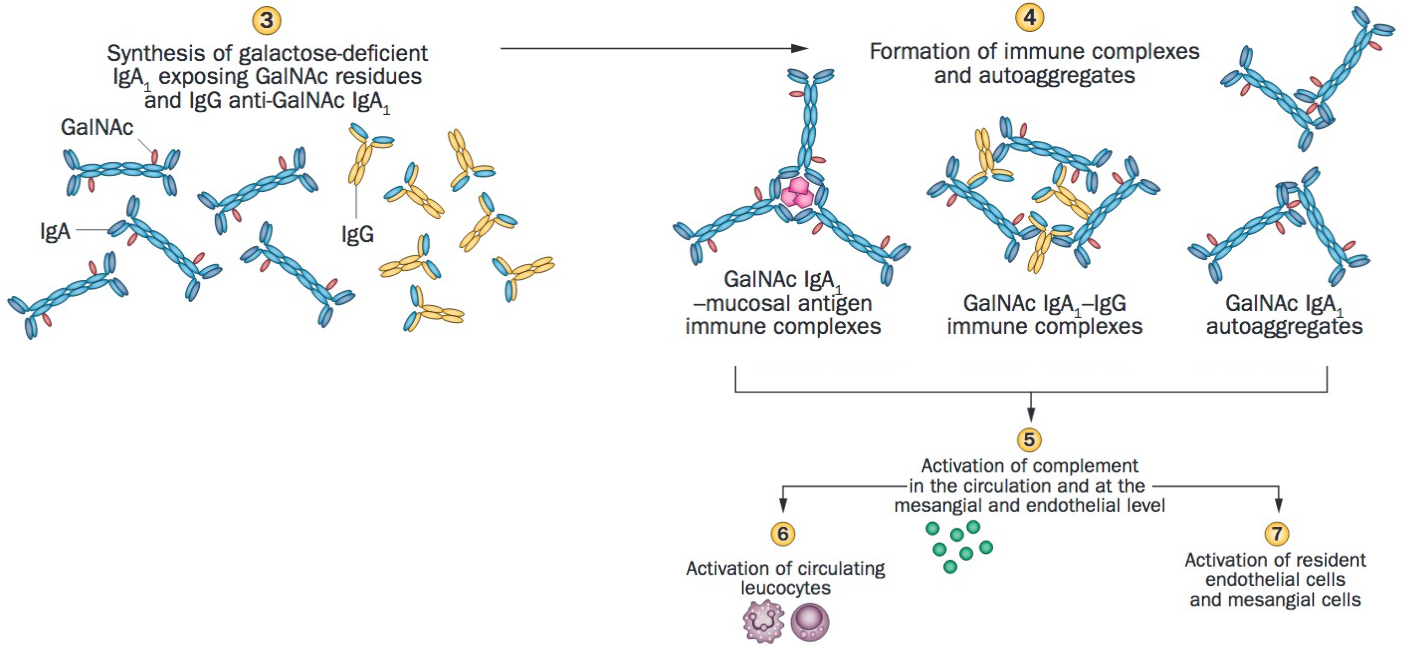
Dérégulation de la synthèse et du métabolisme des IgA1
Probablement déclenchée par une exposition à un antigène environnemental (pic automnal et hivernal chez les enfants +++)
Favorisée par une prédisposition génétique (HLA-DQB1 et HLA-DRB1)



Flynn, Scand J Rheumatol, 2011
Davin, Nat Rev Nephrol, 2014
Ostini, J Clin Rheumatol, 2016

Une maladie des dépôts tissulaires d'IgA1

Excès de production au niveau des muqueuses ou MO ET/OU défaut de clairance des IgA1 déficients en galactose *(représentant habituellement une minime proportion +++)*

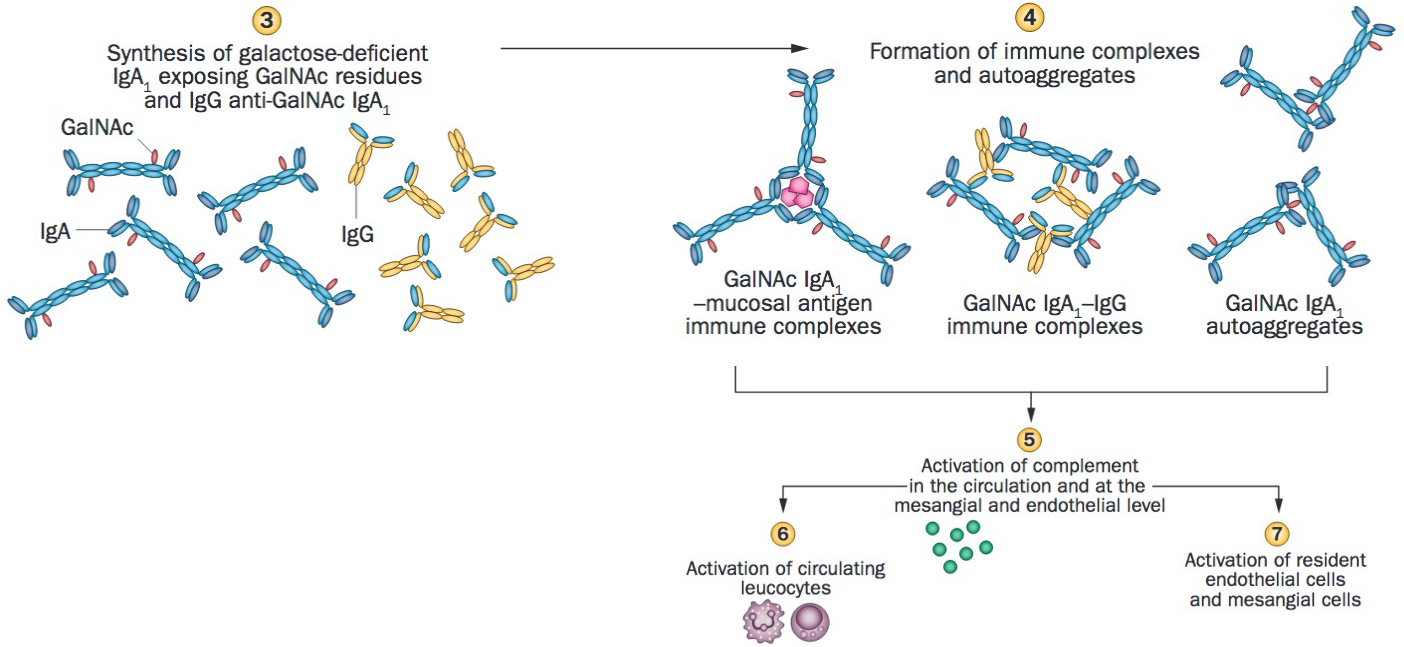


Davin, Nat Rev Nephrol, 2014

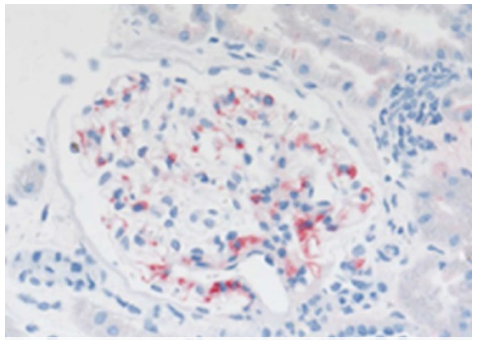
Une maladie des dépôts tissulaires d'IgA1

Excès de production au niveau des muqueuses ou MO ET/OU défaut de clairance des IgA1 déficients en galactose *(représentant habituellement une minime proportion +++)*

↑ des complexes immuns contenant des IgA1 exposant N-acétyl galactosamine (GalNAC) (trigger viral ?)



Fixation des IgA1-GalNAC au récepteur myéloïde Fca1R/CD89 (PNN +++) mais surtout à leur récepteur mésangial TfR/CD71



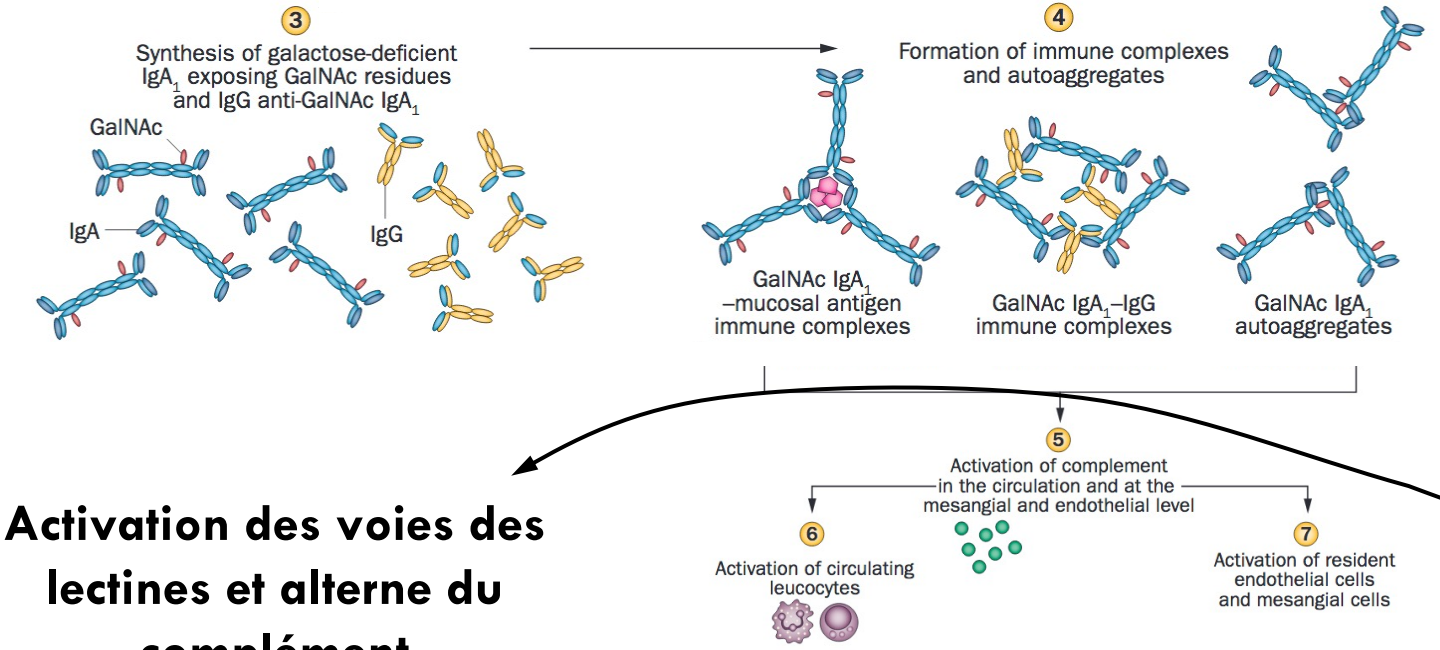
Galactose-deficient IgA1

Davin, Nat Rev Nephrol, 2014

Une maladie des dépôts tissulaires d'IgA1

Excès de production au niveau des muqueuses ou MO ET/OU défaut de clairance des IgA1 déficients en galactose *(représentant habituellement une minime proportion +++)*

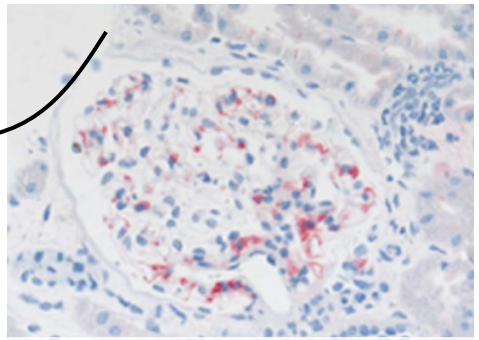
↑ des complexes immuns contenant des IgA1 exposant N-acétyl galactosamine (GalNAC) (trigger viral ?)



Fixation des IgA1-GalNAC au récepteur myéloïde Fca1R/CD89 (PNN +++) mais surtout à leur récepteur mésangial TfR/CD71

Activation des voies des lectines et alterne du complément

Inflammation glomérulaire
Activation des cellules mésangiales (prolifération, MEC)



Galactose-deficient IgA1

Davin, Nat Rev Nephrol, 2014

Traquer les formes secondaires

1. **Traquer la néoplasie solide (adénocarcinomes ou cancers urothéliaux) : surtout si sexe masculin, âge >50-60 ans et purpura nécrotique**

Hankard, Clin Rheumatol, 2021

2. **Traquer les médicaments inducteurs/déclencheurs : anti-TNF-alpha (pour MICI +++), vaccins (tous ou presque), antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine)**

Rasmussen, Autoimmun Rev, 2021

3. **Traquer la gammapathie monoclonale IgA : petit pic, grosses conséquences, gros traitement**

Paule, Autoimmun Rev, 2020
Vignon, Kidney Int, 2017

4. **Autres causes secondaires : cirrhose (OH +++), MICI, leucémie à tricholeucocytes, autres (SPA, …)**

Rassmussen, Rheumatology, 2022
Joher, Nephrol Dial Transplant, 2021
Elhani, J rheumatol, 2021

Attention aux pièges

Femme, 53 ans
ATCD de RCH sous infliximab

Première impression clinique :
Vascularite à IgA

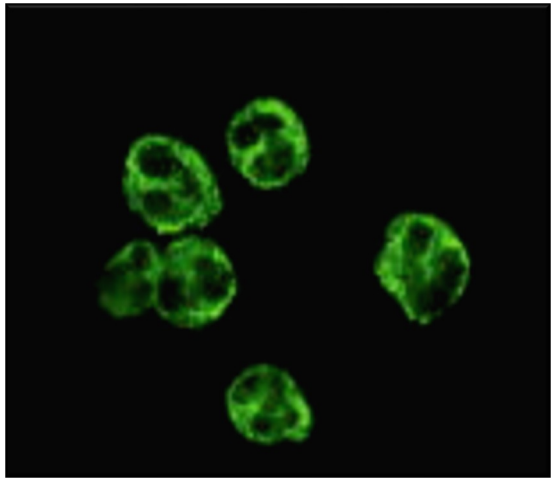
Remerciements: Charles Cassius, Marie Jachiet

Attention aux pièges

Femme, 53 ans
ATCD de RCH sous infliximab

Première impression clinique :
Vascularite à IgA

Bilan immuno
ANCA-PR3 +++



Deuxième impression :

🤔

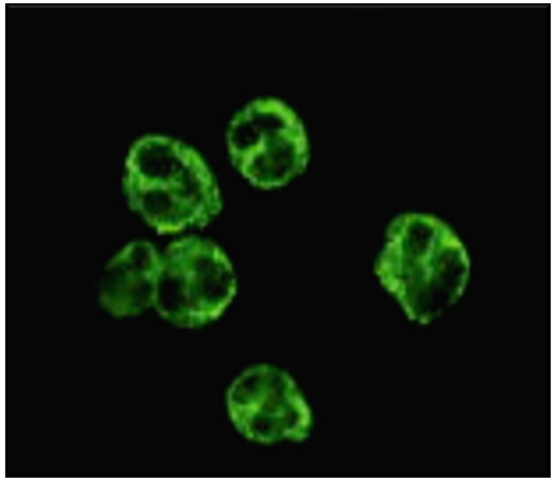
Remerciements: Charles Cassius, Marie Jachiet

Attention aux pièges

Femme, 53 ans
ATCD de RCH sous infliximab

Première impression clinique :
Vascularite à IgA

Bilan immuno
ANCA-PR3 +++



Deuxième impression :

🤔

Biopsies cutanées :

1. Vascularite leucocytoclasique sans dépôt → vascularite à ANCA
2. Dépôts IgA et C3 dans les capillaires du derme superficiel → vascularite à IgA

Paresthésies des membres supérieurs
EMG : mononeuropathie multiple sensitive dans les territoires ulnaire et médian G et musculo-cutané D
IRM médullaire : cervicarthrose

Hématurie microscopique
Biopsie rénale : Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux et endo-capillaires d'IgA, C3 et fibrinogène

Vascularite à IgA finalement retenue

Remerciements: Charles Cassius, Marie Jachiet

Vascularite à IgA et ANCA

ANCA-Associated Crescentic Glomerulonephritis With Mesangial IgA Deposits

6 patients atteints de GN à croissants avec dépôts mésangiaux d'IgA et ANCA positifs (PR3 chez 4, MPO chez 1, double positif chez 1)
Vascularite systémique dans 3/6
Biopsie rénale :

- **Croissants dans >50 % des glomérules**
- **Hypercellularité mésangiale et endo-capillaire légère**

Syndrome de chevauchement ?
Agressivité et évolution plus proche des vascularites à ANCA

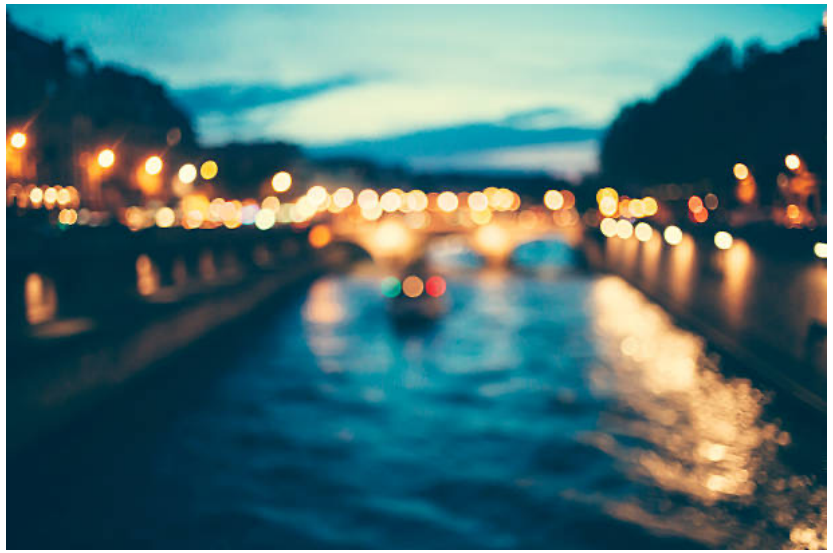
Haas, AJKD, 2000

Des liens existent entre vascularite à IgA et ANCA

Vascularite à IgA avec ANCA positifs
ou encore
Vascularite à ANCA avec dépôts mésangiaux d'IgA

Dans ces situations, la présentation clinique et évolutive semble devoir être l'élément le plus important

Prise en charge thérapeutique



On ne sait pas bien, personne n'est d'accord, c'est le flou intégral

<u>Principaux généraux</u>

Repos pour limiter l'extension du purpura

Antalgiques si douleurs

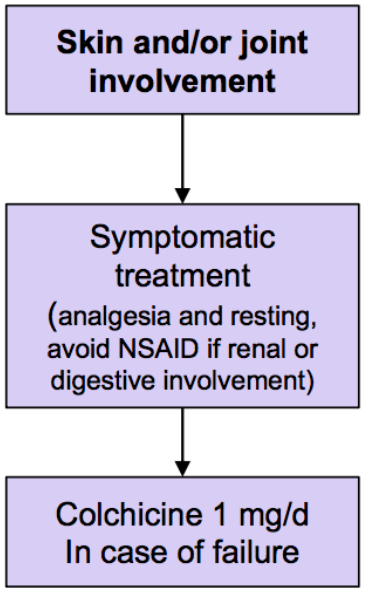
AINS contre-indiqués en cas d'atteinte digestive ou rénale

Mesures de néphroprotection si atteinte rénale :
IEC ou ARA2 pour contrôle de la pression artérielle et diminution de la protéinurie

Recommandations KDIGO 2021

1. Pas de glucocorticoïdes pour prévenir une atteinte rénale en cas de VIgA en cas d'atteinte extra-rénale
2. Objectif de pression artérielle : PAS <120 mmHg
3. IEC ou ARA2 à dose maximale en cas de protéinurie >0,5 g/j
4. Participation aux essais cliniques +++
5. Si indication de corticothérapie, suivre un schéma identique à la NIgA (durée 6-9 mois, schéma essai TESTING)
6. Si tableau de GNRP, suivre les recommandations des vascularites à ANCA

Traitement de l'atteinte cutanée



Colchicine

Inhibition du chimiotactisme des PNN sur le site inflammatoire, de la fonction du cytosquelette et de la fusion lysosomale

Efficacité au cours de la maladie de Behçet et FMF

Efficacité rapportée dans 80% au cours des vascularites leucocytoclasiques

PHRC COLCHIVAS
« Efficacity of colchicine to prevent skin relapses in adult's IgA vasculitis »
E. Pillebout, A. Audemard-Verger

Etude ARAMIS
Vascularites cutanées
Colchicine vs. Dapsone vs. azathioprine
C. Pagnoux

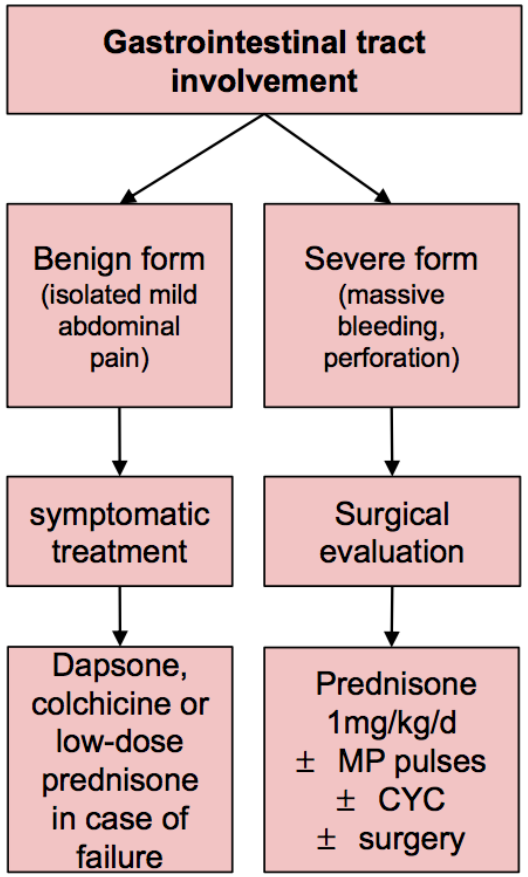
Dapsone

Utilisée dans de nombreuses maladies dermatologiques neutrophiliques

Bonne « experience-based medicine »

Callen, Am Acad Dermatol, 1985
Pyne, Rheumatology, 2001
Padeh, Isr Med Assoc J, 2000
Chen, Am J Clin Dermatol, 2008

Traitement de l'atteinte digestive



Formes bénignes

Traitements symptomatiques

Colchicine, dapsone ou faibles doses de glucocorticoïdes

Formes sévères

Corticothérapie à fortes doses ± immunosuppresseurs (CYC ou RTX ?)

Essai CESAR
Evaluation du cyclophosphamide
E. Pillebout

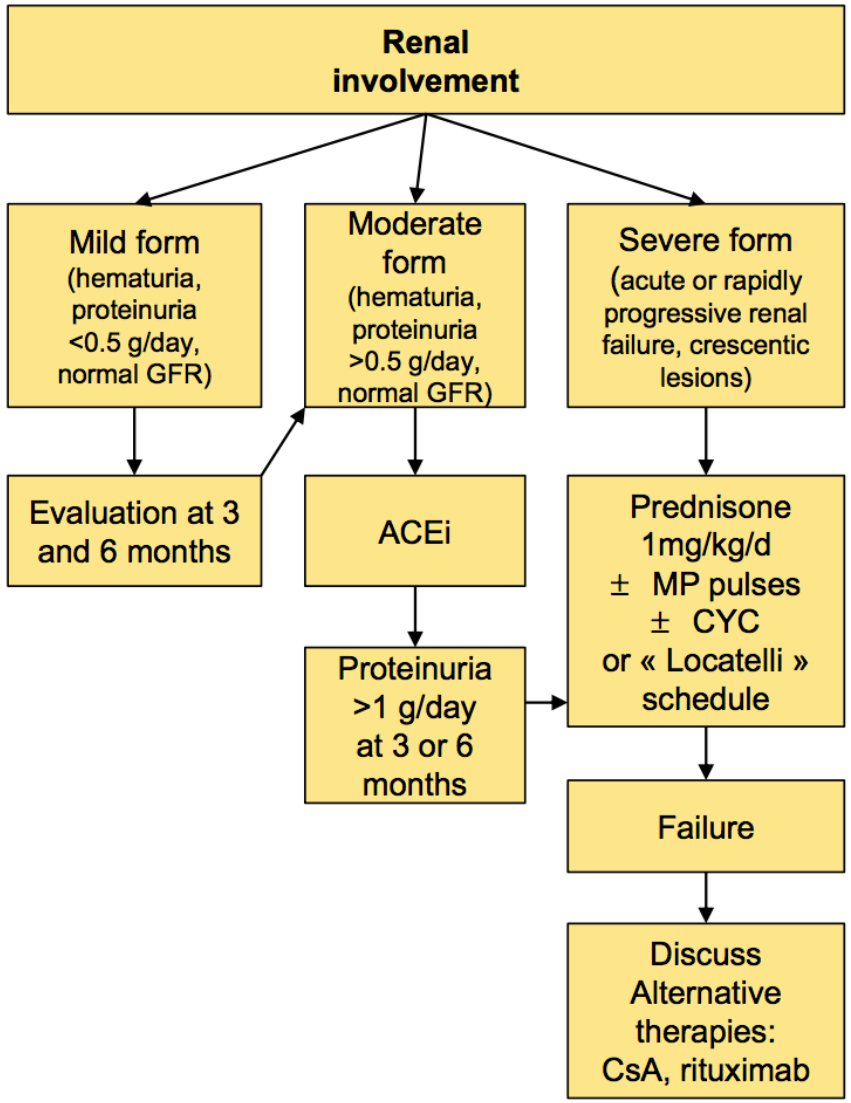
Kidney Int, 2010

Essai RIGA
Evaluation du rituximab
R. Paule

PHRC en cours

Audemard-Verger, Autoimmun Rev, 2015

Traitement de l'atteinte rénale



Audemard-Verger, Autoimmun Rev, 2015

Formes minimes (hématurie, protéinurie <0,5 g/j)

Surveillance +++

Formes modérées (protéinurie >0,5 g/j, DFG normal)

IEC ou ARA2 à dose maximale

Objectif de pression artérielle : PAS <120 mmHg

Formes sévères (DFG <60 ml/min, GNRP)

Corticothérapie à fortes doses ± immunosuppresseurs (CYC ou RTX ?)

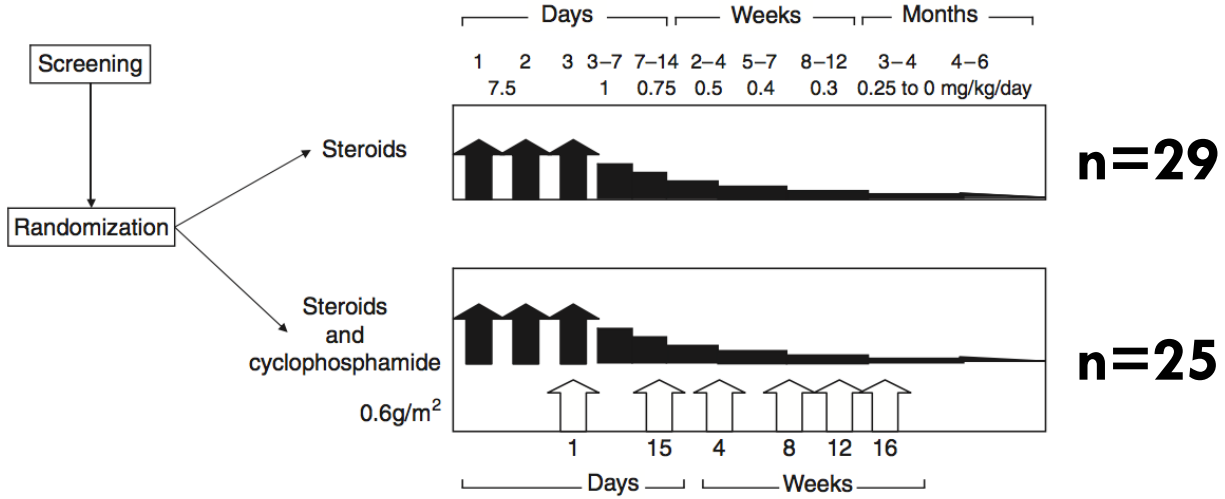
Essai CESAR
Evaluation du cyclophosphamide
E. Pillebout

Essai RIGA
Evaluation du rituximab
R. Paule

Quelle place pour le cyclophosphamide ?

Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura

Evangéline Pillebout[1], Corinne Alberti[2], Loic Guillevin[3], Amel Ouslimani[4] and Eric Thervet[5], the CESAR study group[6]

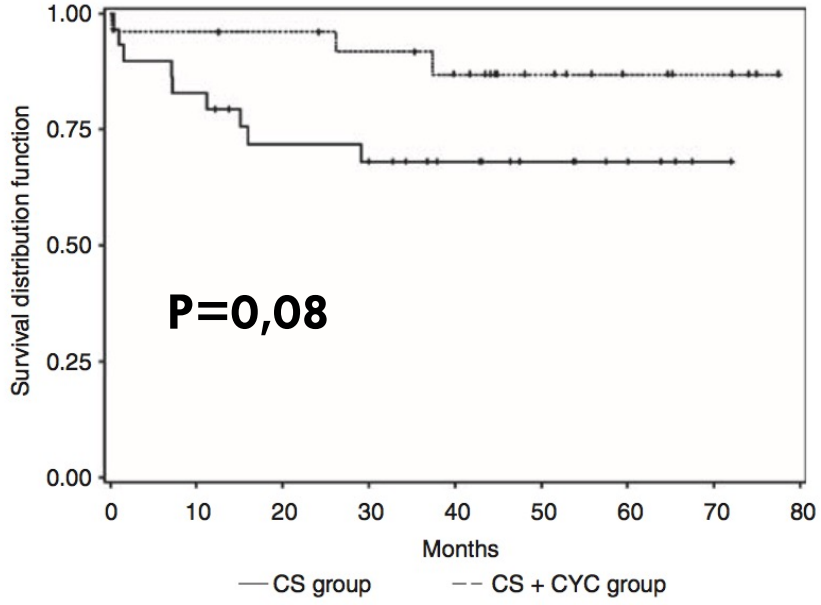


n=29

n=25

54 patients inclus sur 200 nécessaires
Atteinte digestive (54%), DFGe <60 ml/min (43%)
Critère de jugement principal : rémission complète (BVAS=0) à 6 mois

Critère de jugement principal atteint chez 3 patients dans chaque groupe : 3/29 (10,3%) dans le bras GCs versus 3/25 (12,0%) dans le bras GCs+CYC (P = 1,00)

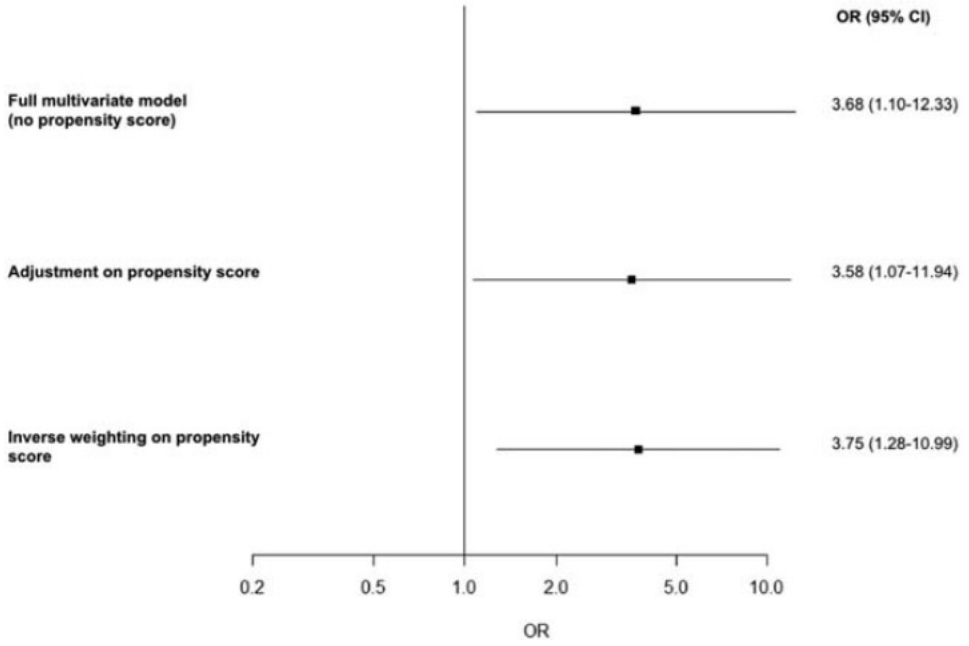


Pillebout, Kidney Int, 2010

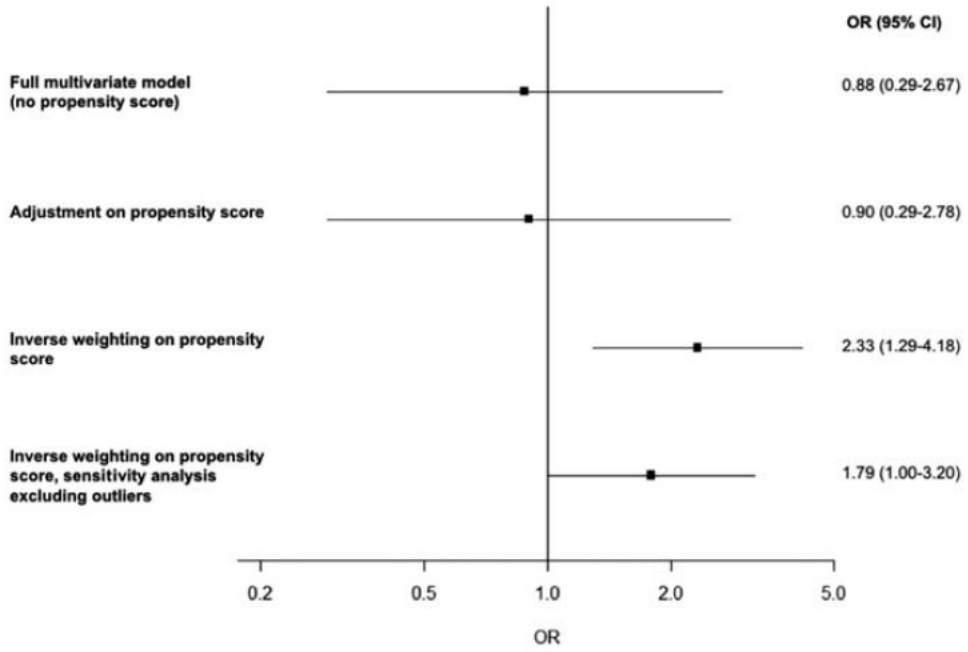
Quelle place pour le cyclophosphamide ?

Etude rétrospective IGAVAS sur 260 patients adultes avec VIgA

Comparaison de l'efficacité de GCs (+/- CYC) versus colchicine seuls selon plusieurs modèles



Comparaison de l'efficacité de GCs+CYC versus GCs seuls selon plusieurs modèles



GCs seuls semblant être un traitement de 1ère intention raisonnable chez les patients avec vascularite à IgA

Intérêt d'adjoindre du CYC restant incertain

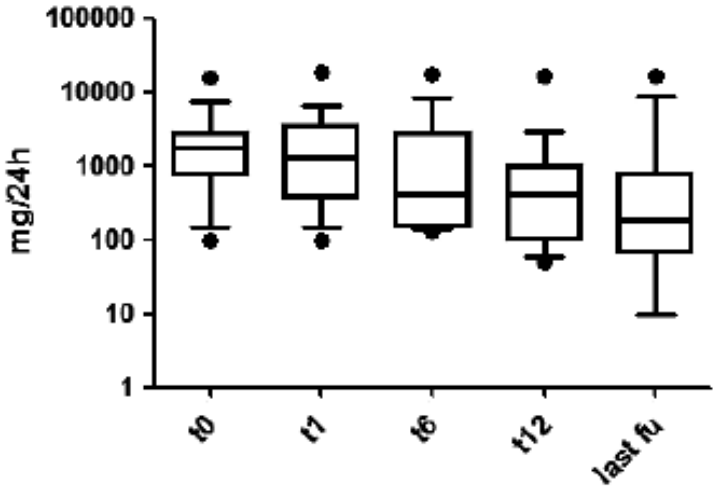
Audemard-Verger, Terrier, Arthritis Rheumatol, 2017

Quelle place pour le rituximab ?

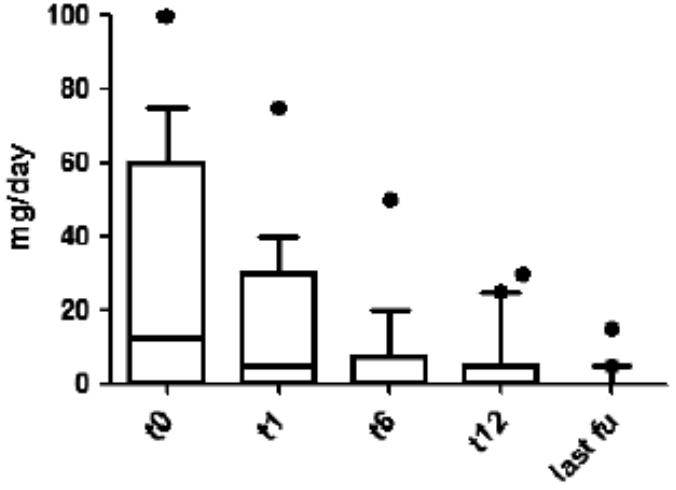
22 patients
Peau (96%), rein (91%), tube digestif (82%),
91% atteignant la rémission clinique à 12 mois
Réduction significative de la protéinurie, du BVAS et de la corticothérapie à 12 mois
Bonne tolérance

	Time relative to RTX treatment			
	Baseline (n = 22)	Month 1 (n = 22)	Month 6 (n = 22)	Month 12 (n = 22)
Active organ involvement				
Skin	18 (81.8)	5 (22.7)	1 (4.5)	3 (13.6)
Gastrointestinal	15 (68.2)	0	2 (9.1)	1 (4.5)
Kidney	18 (81.8)	13 (59.1)	3 (13.6)	3 (13.6)
Joint (arthritis/arthralgia)	16 (72.7)	4 (18.2)	2 (9.1)	1 (4.5)
BVAS, median (IQR)	15.0 (9.5–19.8)	6.0 (4.5–8.5)	5.0 (4.5–10.5)	5.0 (1.5–8.0)
Estimated GFR, median (IQR) ml/minute/1.73 m^2†	82.0 (65.0–101.0)	92.0 (54.0–98.5)	78.0 (66.2–90.7)	77.0 (60.0–106.0)
Proteinuria, median (IQR) mg/24 hours	1,700 (750–2,375)	1,730 (618–3,708)	479 (150–3,000)	493 (100–1,000)
Concomitant immunosuppressive treatments				
Glucocorticoids and/or immunosuppressants	16 (72.7)	11 (50.0)	6 (27.3)	4 (18.2)
Glucocorticoids	15 (68.2)	11 (50.0)	6 (27.3)	4 (18.2)
Immunosuppressants‡	7 (31.8)	5 (22.7)	4 (18.2)	4 (18.2)
Patients taking ACE inhibitors and/or ARBs	8 (36.4)	5 (22.7)	4 (18.2)	4 (18.2)
Patients with disease in remission	–	10 (45.5)	16 (72.7)	16 (72.7)

Débit de protéinurie



Dose de prednisone



Etude ouverte négative dans la NIgA

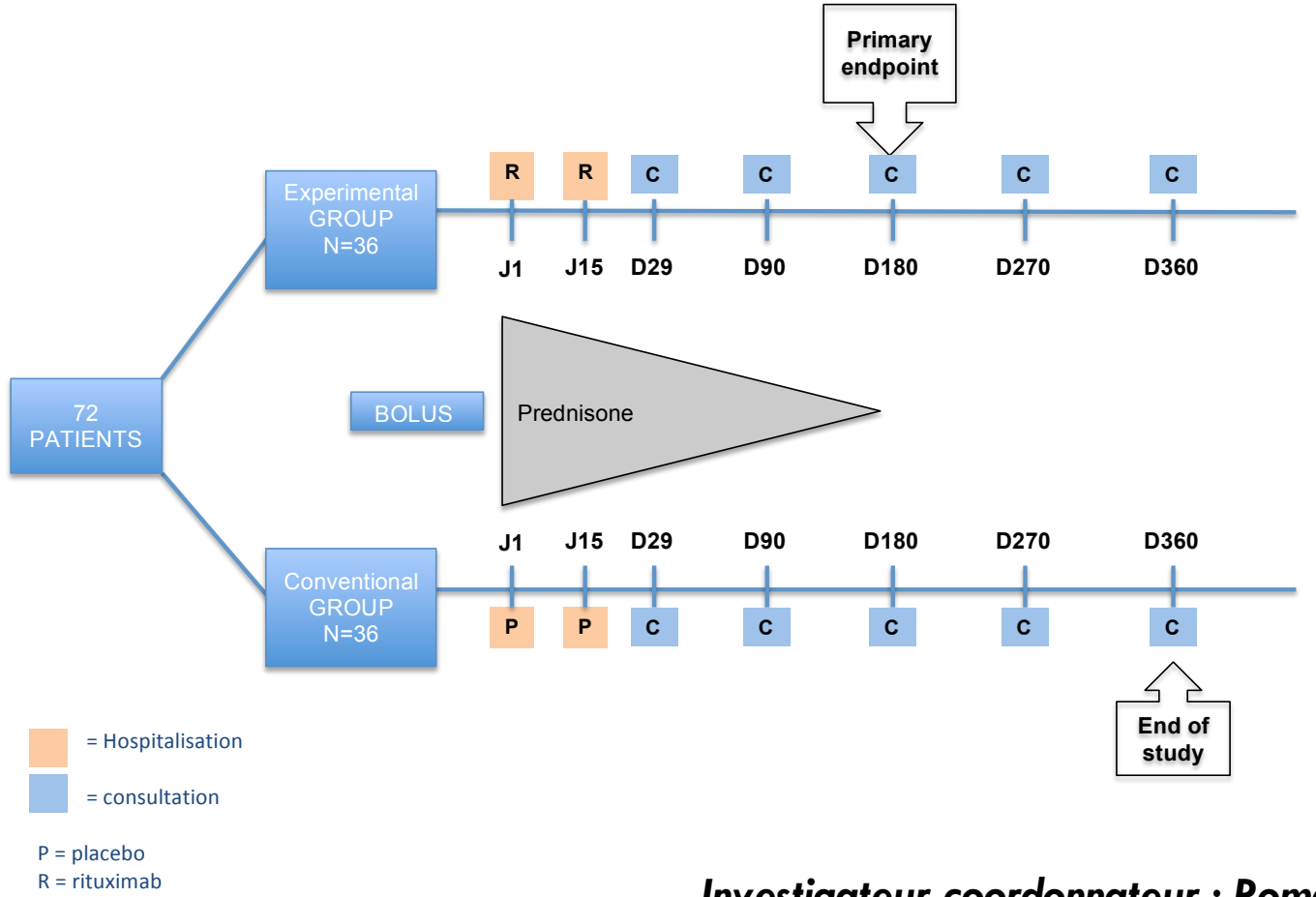
Maritati, Arthritis Rheumatol, 2018
Lafayette, JASN, 2017

Essai français RIGA (PHRC national 2019)

Critère de jugement principal :

% de patients en rémission (BVAS adapté et prednisone à 0 mg/j)

Nombre de sujets : 72 patients, soit 36 patients par bras



Investigateur coordonnateur : Romain Paule (Foch)

Proposition pour le traitement de l'atteinte rénale

	Protéinurie <1 g/j	Protéinurie 1-3 g/j	Protéinurie >3 g/j
GN mésangiopathique	IEC ou ARA2	IEC ou ARA2	IEC ou ARA2 + GCs
GN segmentaire et focale	IEC ou ARA2	IEC ou ARA2 ± GCs	IEC ou ARA2 + GCs
GN endo-capillaire diffuse	IEC ou ARA2	IEC ou ARA2 + GCs	IEC ou ARA2 + GCs
GN endo- et extra-capillaire	IEC ou ARA2 + GCs	IEC ou ARA2 + GCs ± CYC	IEC ou ARA2 + GCs + CYC
Sclérose glomérulaire	Traitement conservateur	Traitement conservateur	Traitement conservateur

Audemard-Verger, Autoimmun Rev, 2015

Conclusion

Vascularite à dépôts de complexes immuns par « IgAmopathie »

Purpura + arthralgies + douleurs abdominales + glomérulonéphrite

Formes de l'adulte plus rares mais plus sévères

Pronostic à court-terme lié à l'atteinte digestive, pronostic à long-terme lié à l'atteinte rénale

Perspectives thérapeutiques très nombreuses ciblant à la fois la production/clairance des IgA et les dommages tissulaires

Remerciements

GFEV – Groupe Français d'Étude des Vascularites

Loic Guillevin
Xavier Puéchal
Luc Mouthon
Stanislas Faguer
Noémie Jourde-Chiche
Alexandre Karras
Camile Taillé
Vincent Cottin
Maxime Samson
Antoine Néel
Grégory Pugnet

Hôpital Cochin Port-Royal AP-HP

Pierre Sohier
Nicolas Dupin
Selim Aractingi

Hôpital Foch

Romaine Paule
Aurélie Barbier-Stanislas

Hôpital Saint-Louis AP-HP

Marie Jachiet
Evangeline Pillebout

Investigateurs protocole RIGA

Dominique Chauveau
Noémie Jourde-Chiche
Olivier Moranne
Antoine Néel
Rodérau Outh

CHRU Hôpitaux de Tours

Alexandra
Audemard-Verger

Hôpital Necker Enfants malades AP-HP

Marion Rabant
Jean-Paul Duong

Ministère des Solidarités et de la Santé
Liberté
Égalité
Fraternité

PARIS Centre de Recherche Cardiovasculaire
PARCC
HEGP

INSERM U970
Pierre-Louis Tharaux
Olivia Lenoir
Alexandre Karras