

# **Les vascularites urticariennes**

Dr Marie JACHIET

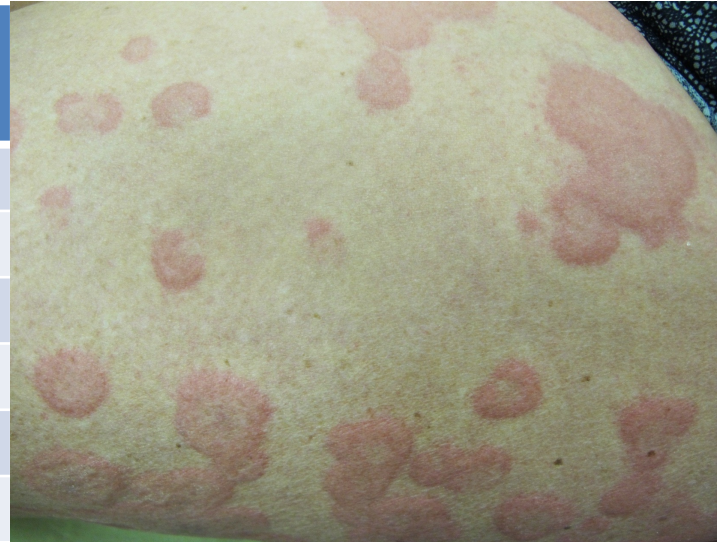
Service de Dermatologie, Pr Bagot

Hôpital Saint Louis

01/06/2016

# Urticaire

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



Evolution bénigne >> vascularite

# Vascularite urticarienne

VU = entité anatomo-clinique

|                   |  | Vascularite urticarienne |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Douleur</b>    |                                                                                     | +                        |
| <b>Prurit</b>     |                                                                                     | +                        |
| <b>Evolution</b>  |                                                                                     | Fixe                     |
| <b>Durée</b>      |                                                                                     | > 24h                    |
| <b>Régression</b> |                                                                                     | Pigmentation             |
| <b>Angioœdème</b> |                                                                                     | 20%                      |

# Vascularite urticarienne

## Vascularite leucocytoclasique

**Douleur**

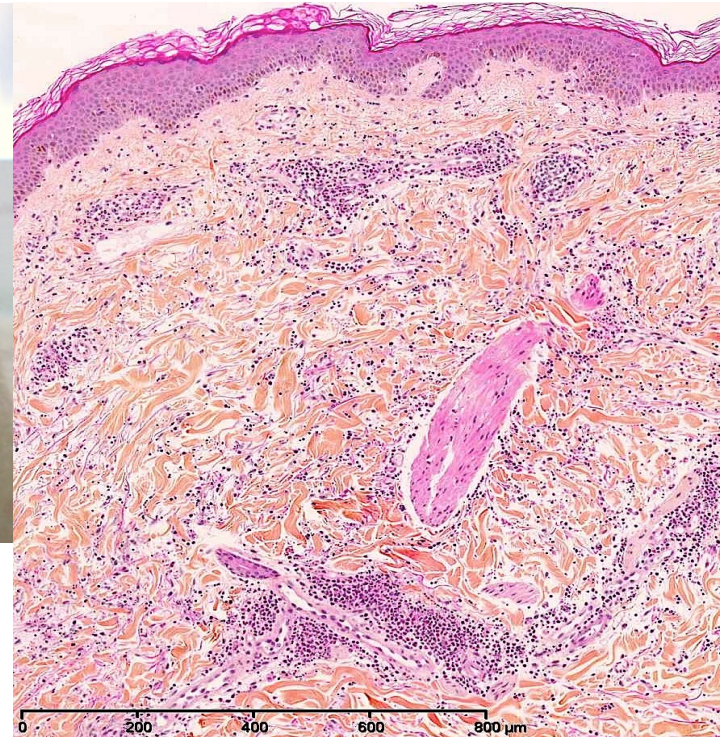
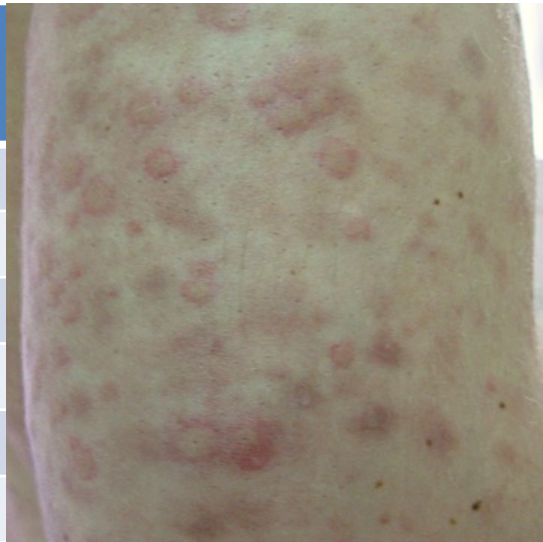
**Prurit**

**Evolution**

**Durée**

**Régression**

**Angioœdème**



# Vascularite urticarienne

Spectre : Manifestations cutanées → systémiques

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

Complément Normal  
**VUN**

Complément Bas  
**VUH**

# Etiologie

---



VUN : idiopathique ++



VUH : LES, Sjögren, vascularites  
cryoglobulinémiques, hémopathies

SVUH : vascularite de Mc Duffie

| 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] <sup>†</sup>                             | Very rare             | No             |
| Cold exposure [51-54] <sup>†</sup>                              | Very rare             | No             |
| Exercise [55,56] <sup>†</sup>                                   | 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] <sup>‡</sup>     | Very rare             | No             |
| Chronic hepatitis B virus infection                             | Very rare?            | Maybe          |
| Epstein-Barr virus (mononucleosis) [61] <sup>§</sup>            | 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

---

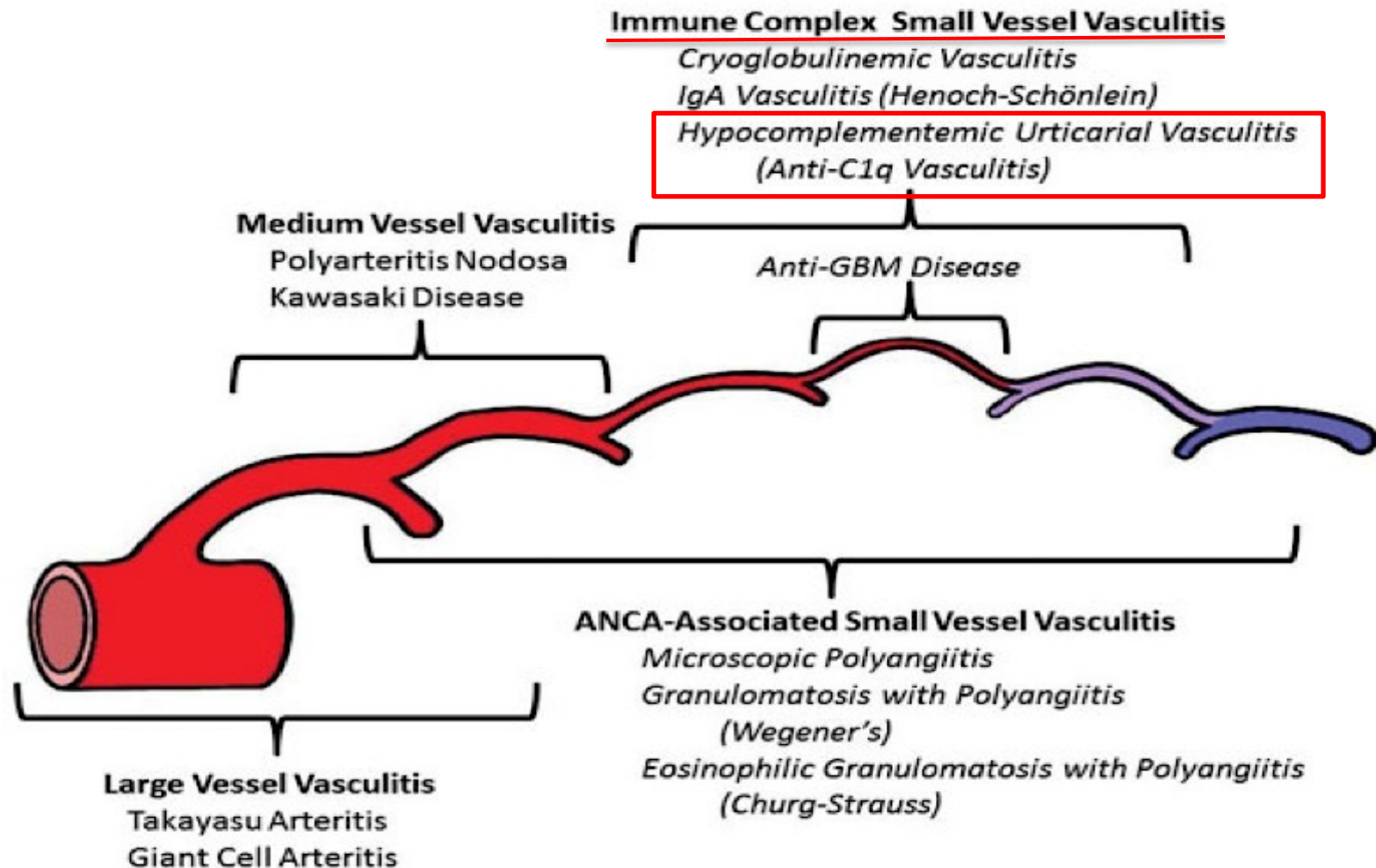
- Classification et nomenclature débattues
- Continuum VUN  $\rightarrow$  VUH  $\rightarrow$  SVUH
- Taux de complément variable dans le temps
- VUH : manifestations systémiques ++

# VUN – VUH

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

*Sanchez, JAAD ,1982*  
*Mehregan, JAAD, 1992*  
*Davis, JAAD, 1998,*

# Classification de Chapel Hill, 2012



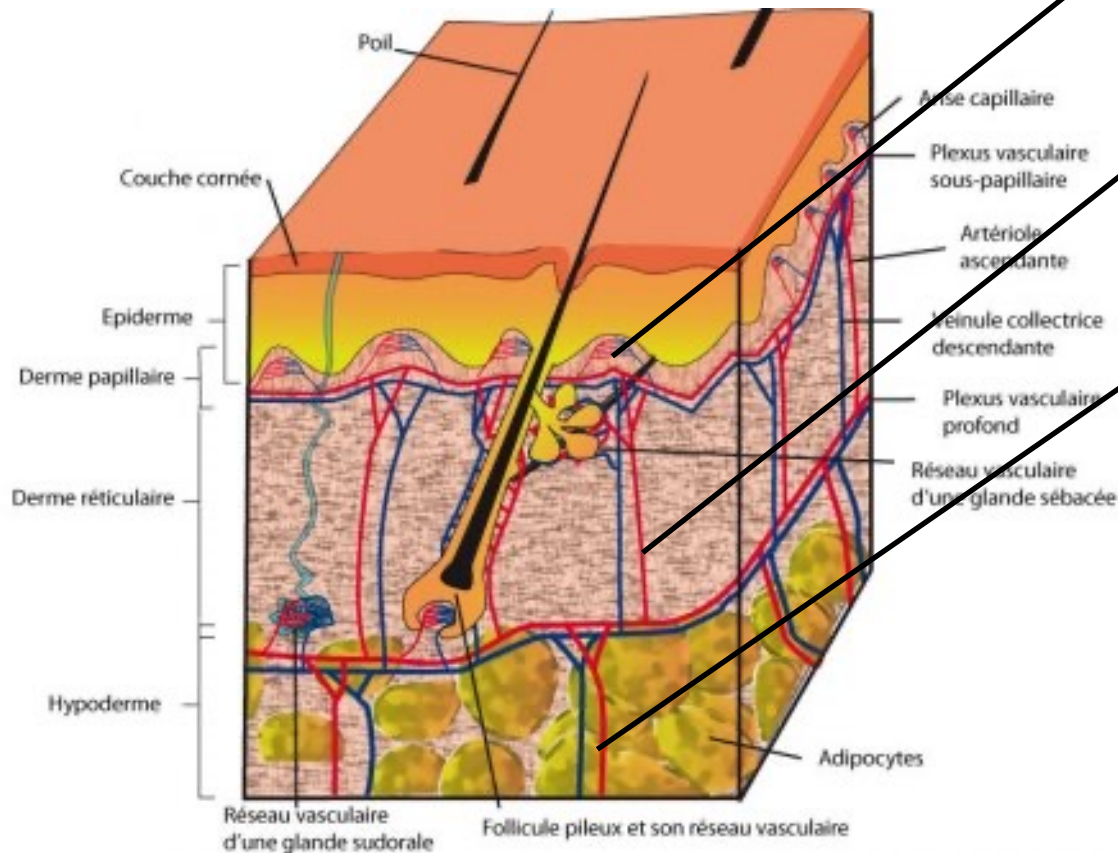
Capillaires dermiques  
=  $5\mu\text{m}$

Artérioles et veinules  
dermiques =  $20\mu\text{m}$

PETIT CALIBRE

Artérioles et veinules  
hypodermiques =  $100\mu\text{m}$

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

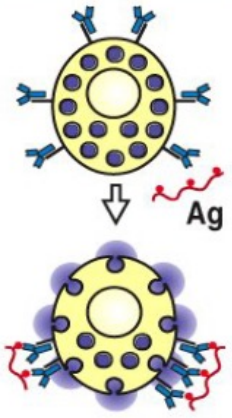
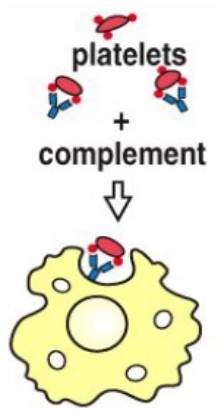
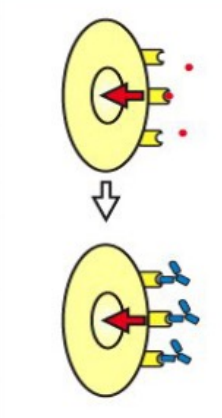
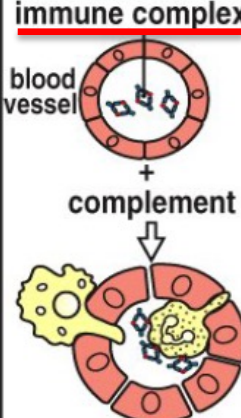
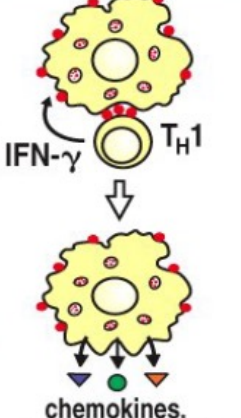
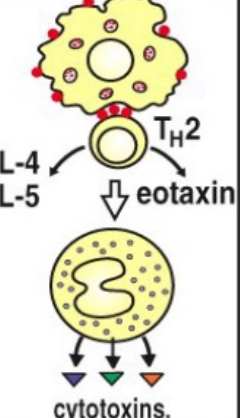
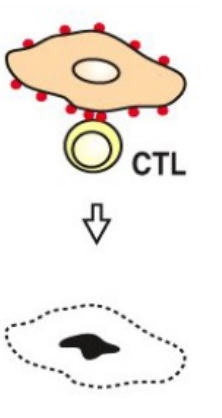
Anticorps anti-C1q

# 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                                                                         |
|  |  |  | <p><u>immune complex</u></p>  |  |  |  |
| Rhinite all.<br>Asthme all.<br>Choc anaph.<br>Anaphylaxie                         | Cytopénies médic.<br>Réaction transfus.<br>Anémie hémolytique                      | Thyroidite<br>Myasthénie                                                           | Maladie sérique<br>Lupus érythémateux                                                                            | (IDR tuberculine)<br>Rejet de greffes<br>Arthrite<br>Diabète                         | Asthme all. chr.<br>Rhinite all. chr.                                                | °Rejet de greffes<br>°Diabète type I                                                 |
| Urticaire de contact                                                              | Pemphigus<br>Pemphigoïde                                                           | Urticaire chronique<br>Pemphigus                                                   | Vascularites immunoall.                                                                                          | Psoriasis                                                                            | Dermatite atopique                                                                   | Eczéma all.de contact<br>Vitiligo<br>Pelade                                          |

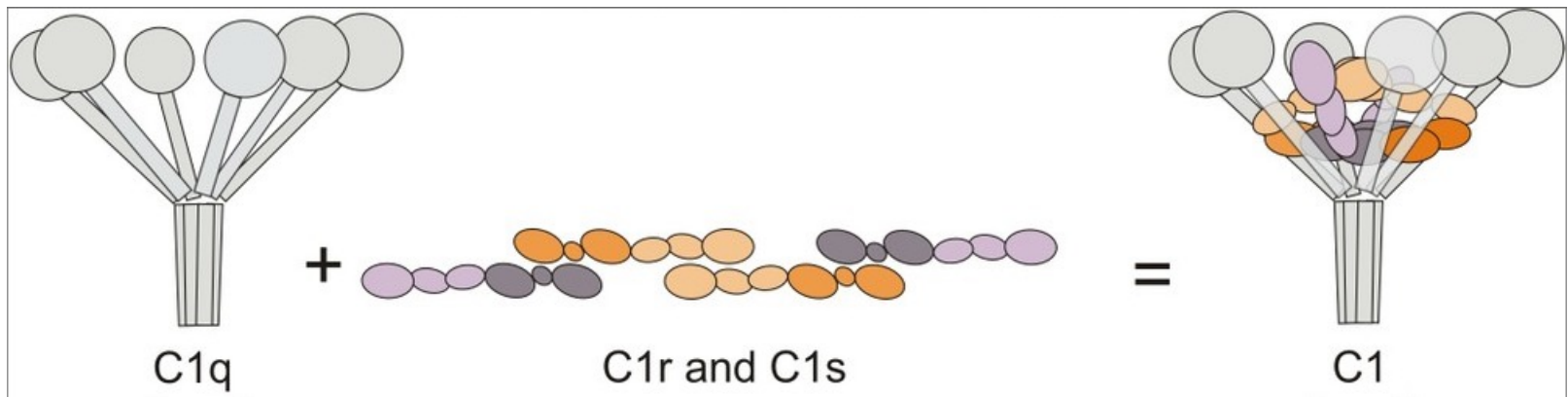
# Physiopathologie

---

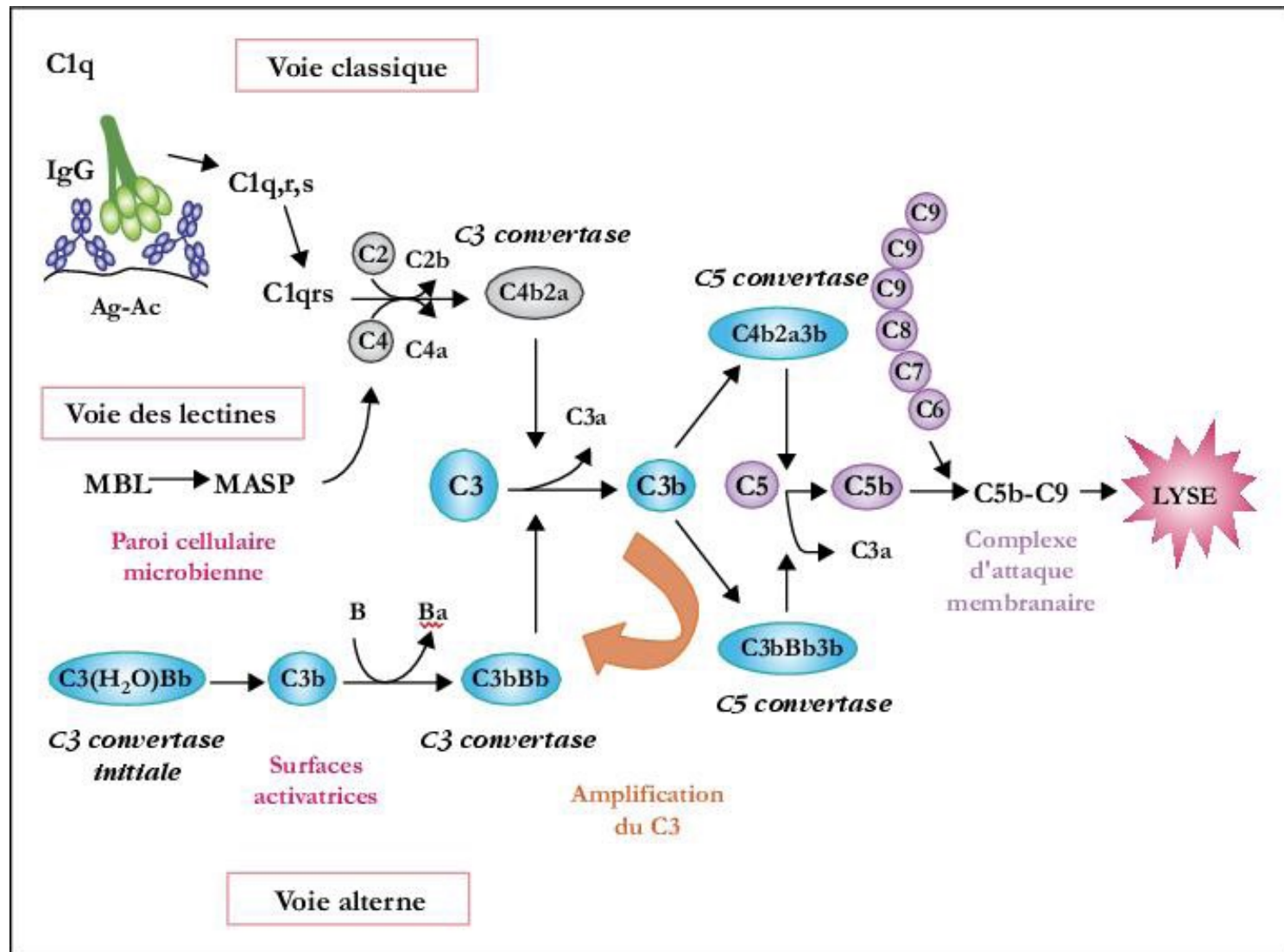
- Vascularite médiée par les complexes immuns
- Hypersensibilité de type III
- Mécanismes possibles des dommages vasculaires :
  - Complexes immuns : IgG, IgM
  - Anticorps anti-C1q
  - Lymphocytes T

# 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



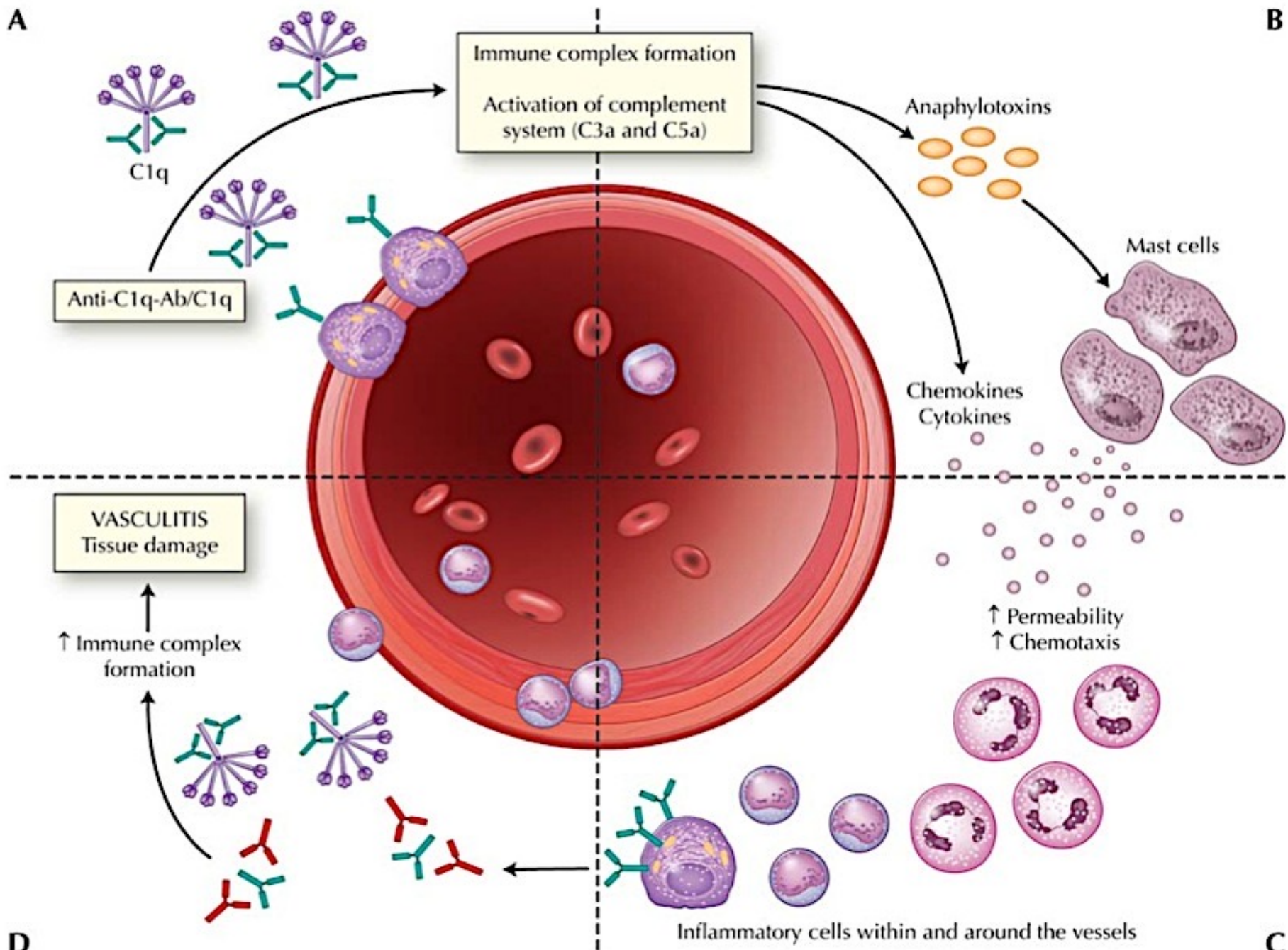
# Physiopathologie



# 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

**A****B****D****C**

# The Clinical Spectrum and Therapeutic Management of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis

Data From a French Nationwide Study of Fifty-Seven Patients

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

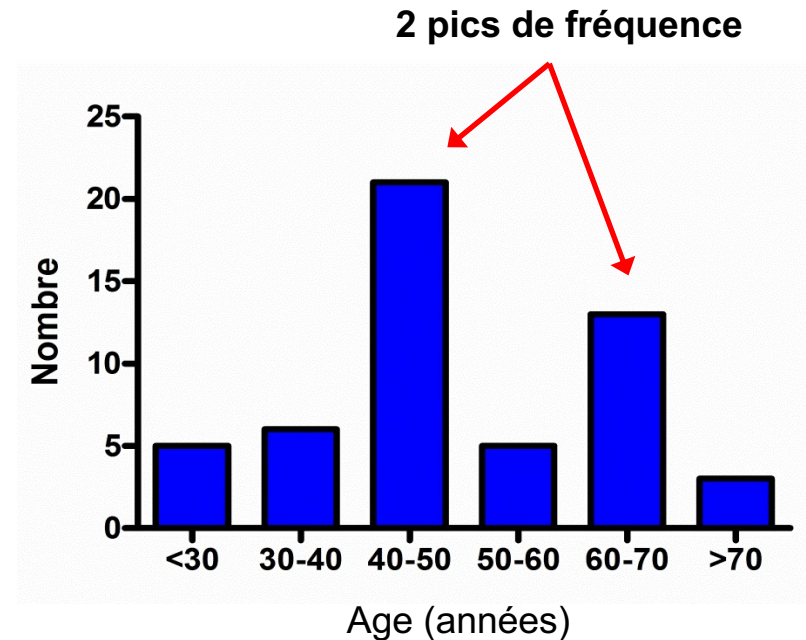
---

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

# Caractéristiques biologiques

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

# Caractéristiques histologiques

|                                         | n = 20              |
|-----------------------------------------|---------------------|
| Œdème dermique                          | 6/20 (30%)          |
| <b>Infiltrat inflammatoire dermique</b> | <b>20/20 (100%)</b> |
| Péricapillaire/interstitiel             | 16/10               |
| <b>PNN</b>                              | <b>20/20 (100%)</b> |
| <b>Leucocytoclasie</b>                  | <b>19/20 (95%)</b>  |
| Lymphocytes/PNE/histiocytes             | 10/8/3              |
| <b>Nécrose fibrinoïde</b>               | <b>5/20 (25%)</b>   |
| 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%)

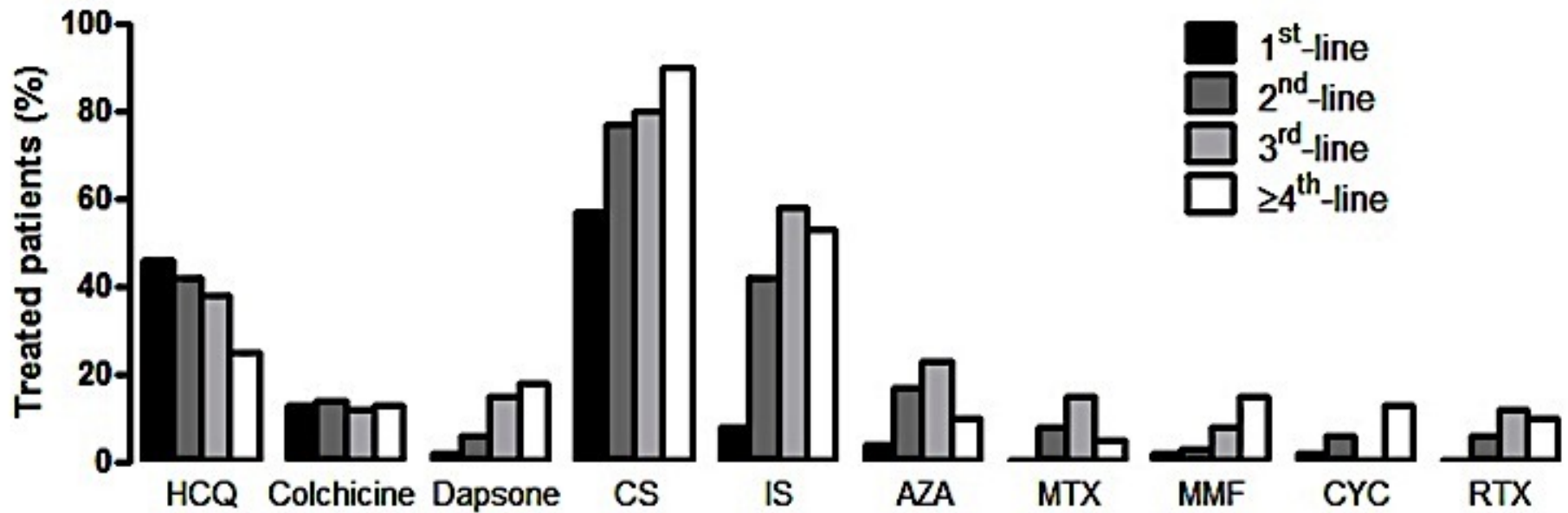
| Type de dépôt | n = 12 |
|---------------|--------|
| IgG-IgM-IgA   | 8-6-4  |
| C3-C4-C1q     | 10-0-3 |

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

# VUH avec ou sans anticorps anti-C1q

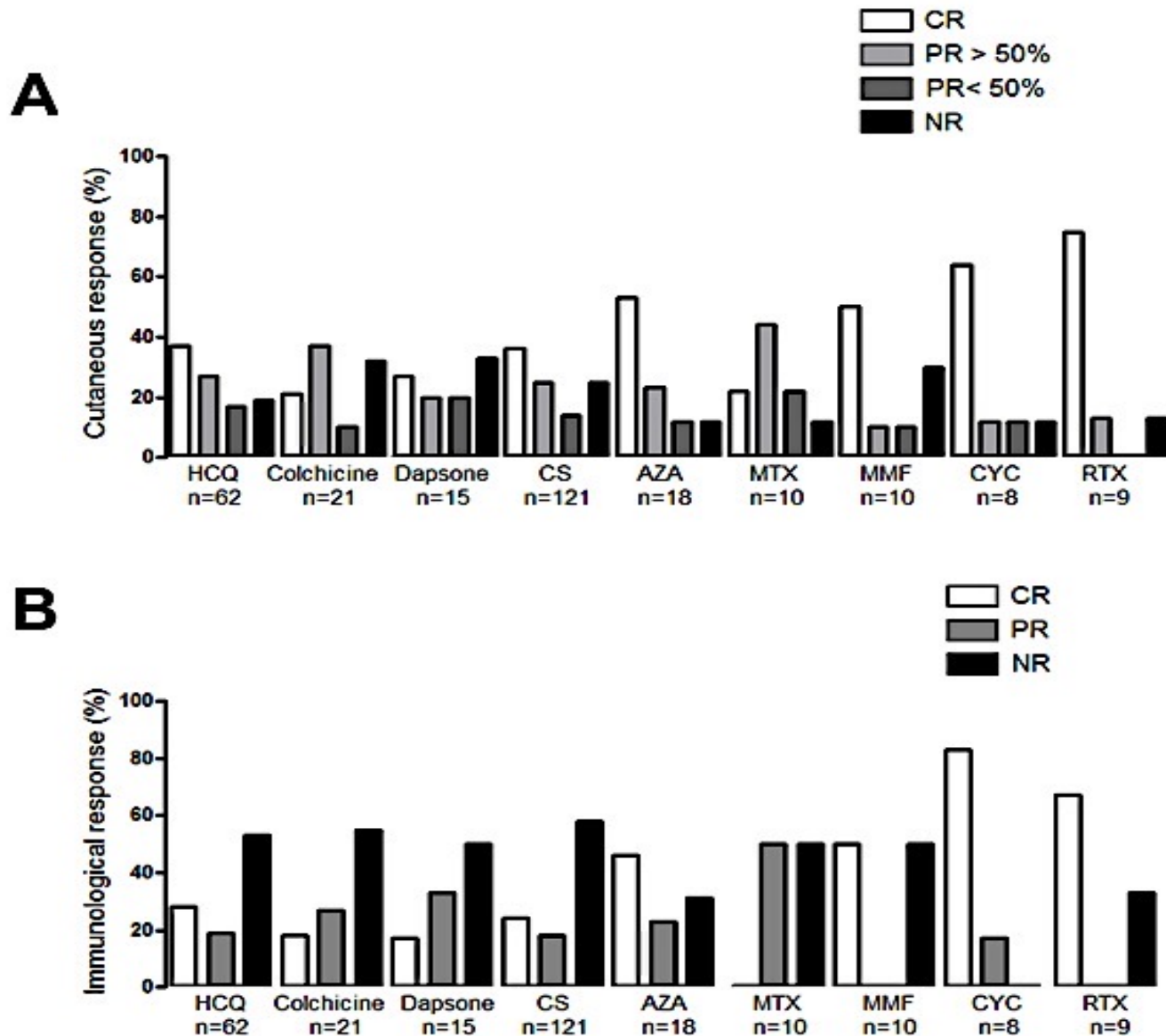
|                                 | Anti-C1q +<br>n=22 | Anti-C1q -<br>n=18 |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| Age, années                     | 45 (15-71)         | 46 (15-66)         |
| Sexe féminin                    | 19 (86%)           | 11 (61%)           |
| VUH isolée                      | 16 (73%)           | 13 (72%)           |
| VUH systémique                  | 20 (91%)           | 11 (61%)           |
| <b>Manifestations cliniques</b> |                    |                    |
| 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



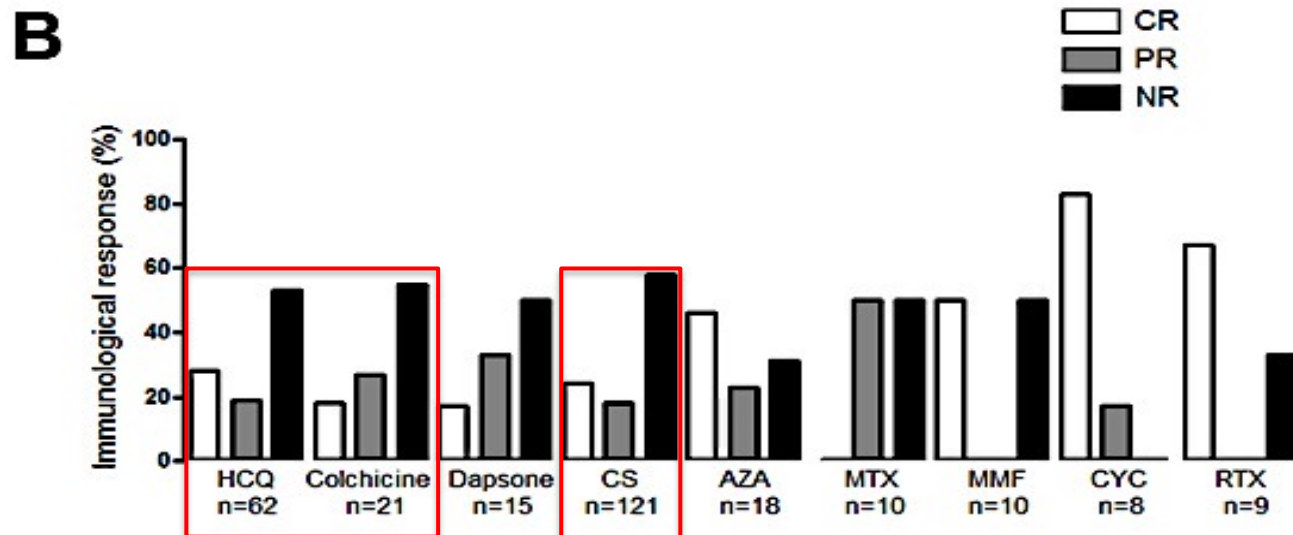
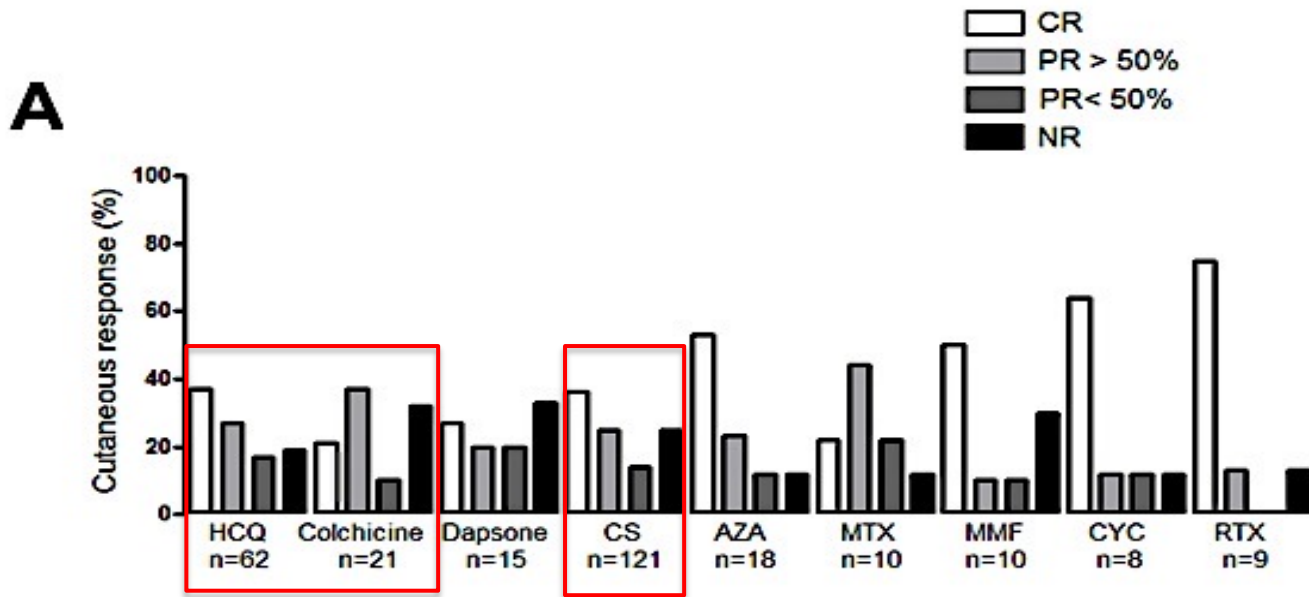
| Lignes | 1 <sup>ère</sup> ligne | 2 <sup>ème</sup> ligne | 3 <sup>ème</sup> ligne | ≥ 4 <sup>ème</sup> ligne |
|--------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Nombre | 56                     | 39                     | 28                     | 41                       |

# Résultats : réponse thérapeutique



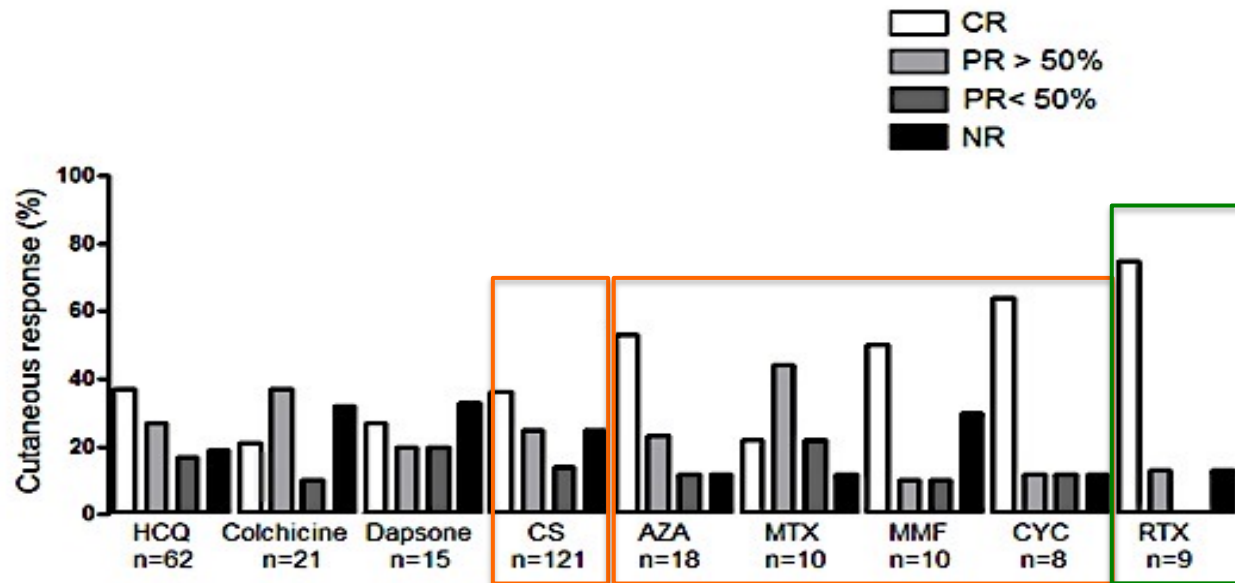
# Réponse thérapeutique

1<sup>ère</sup> ligne



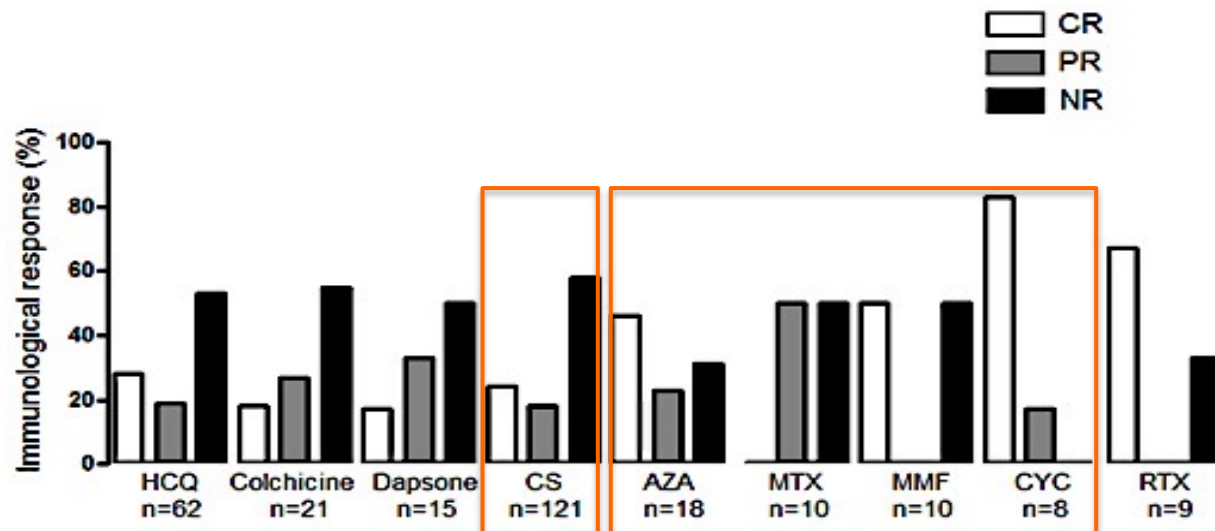
# Réponse thérapeutique

**A**



≥ 2<sup>ème</sup> ligne

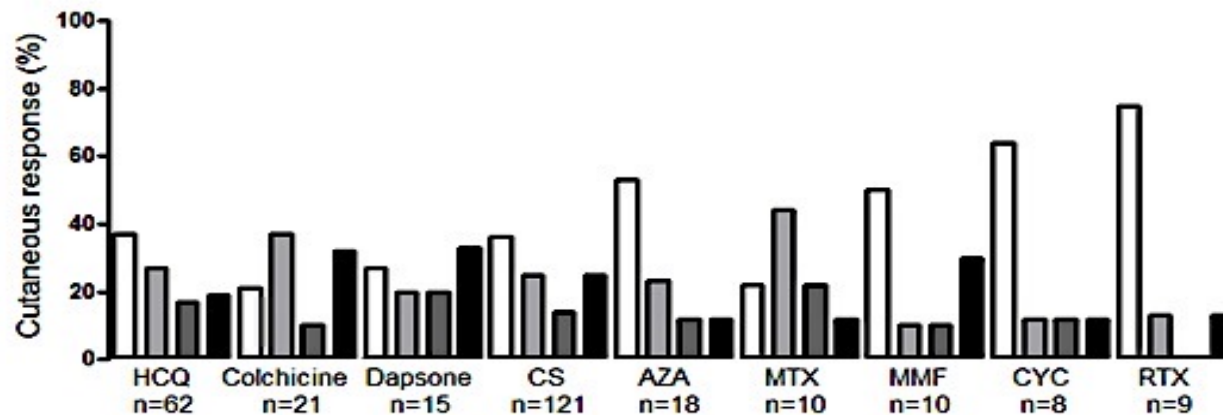
**B**



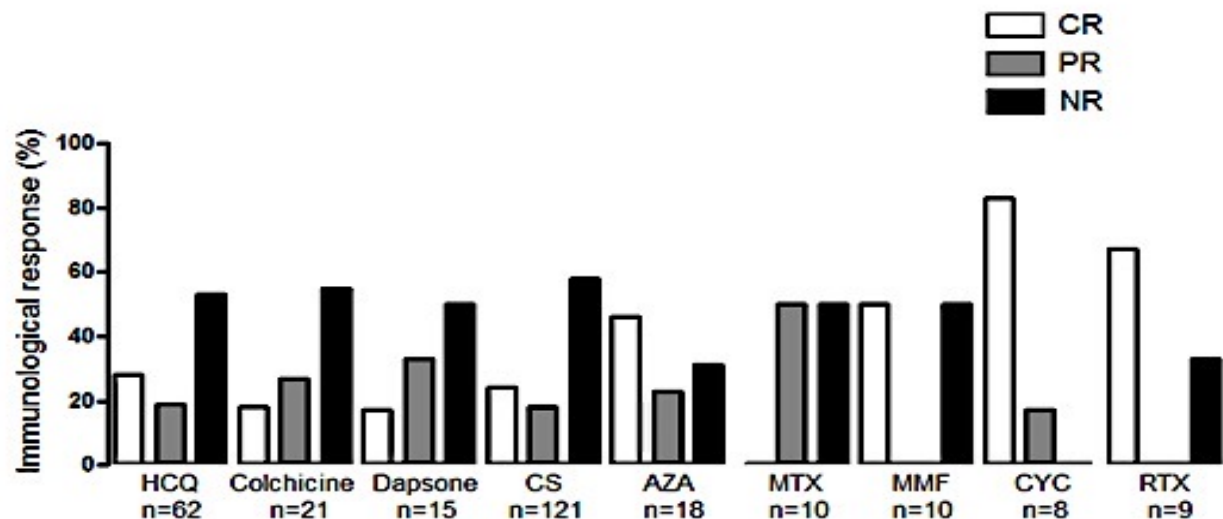
# Résultats : réponse thérapeutique

Réponses cutanée et extra cutanée parallèles 80%

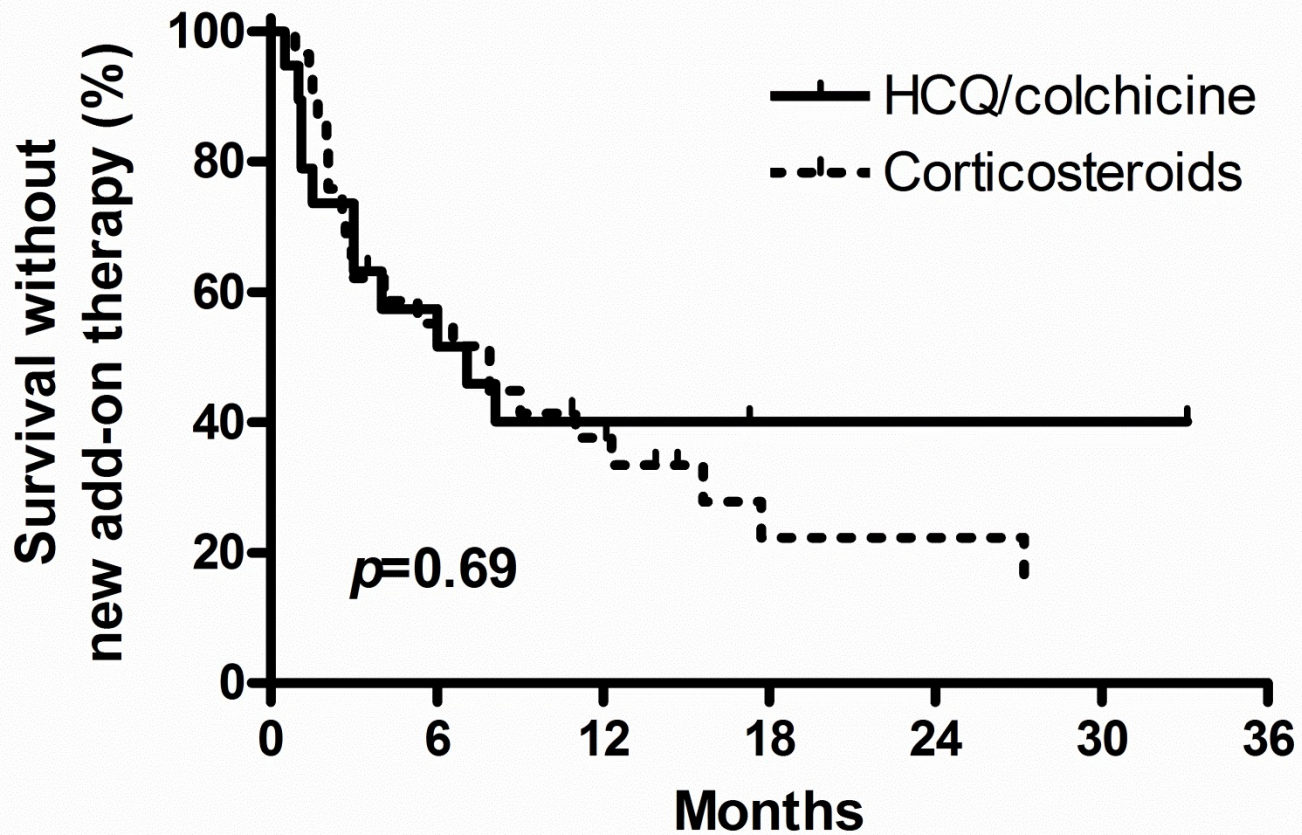
**A**



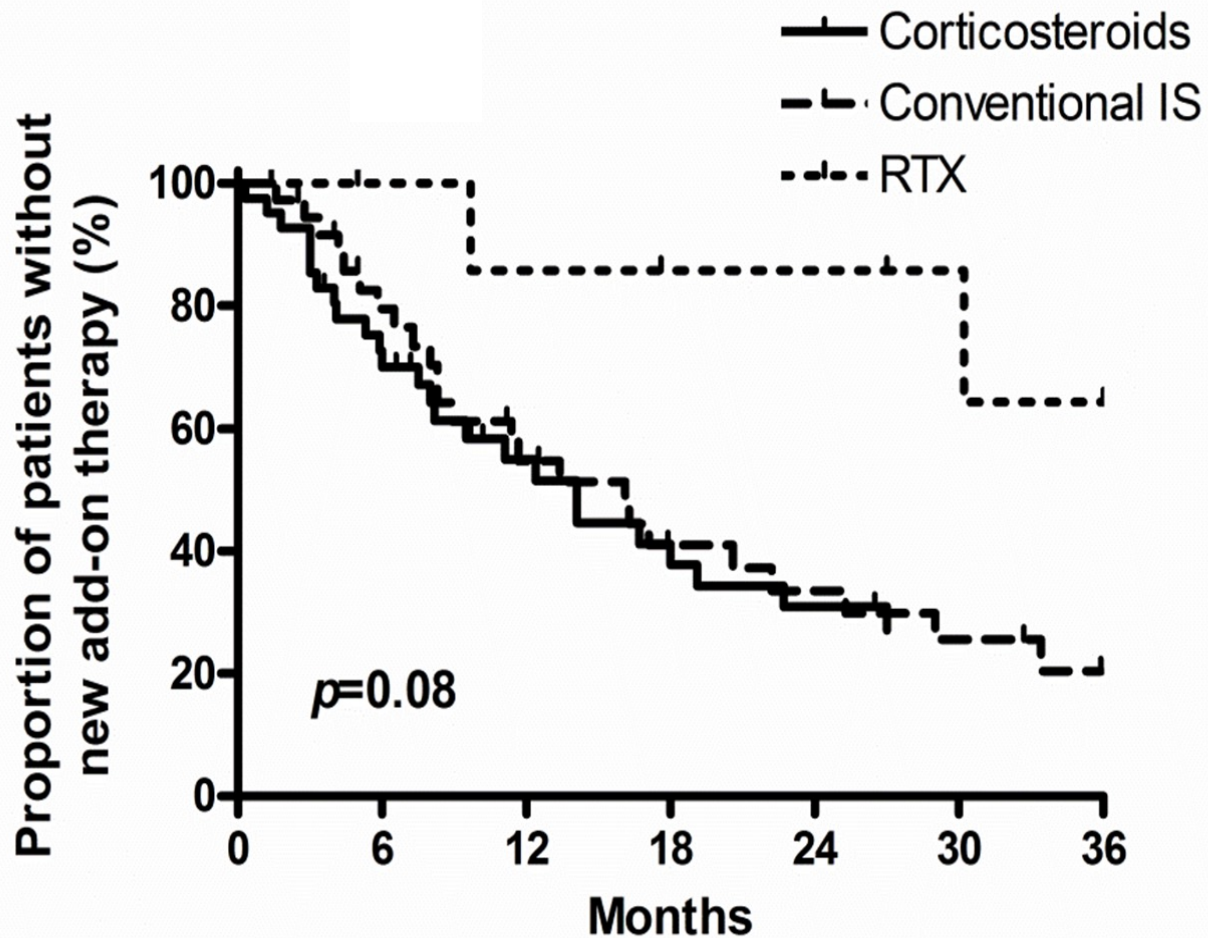
**B**



# Efficacité thérapeutique

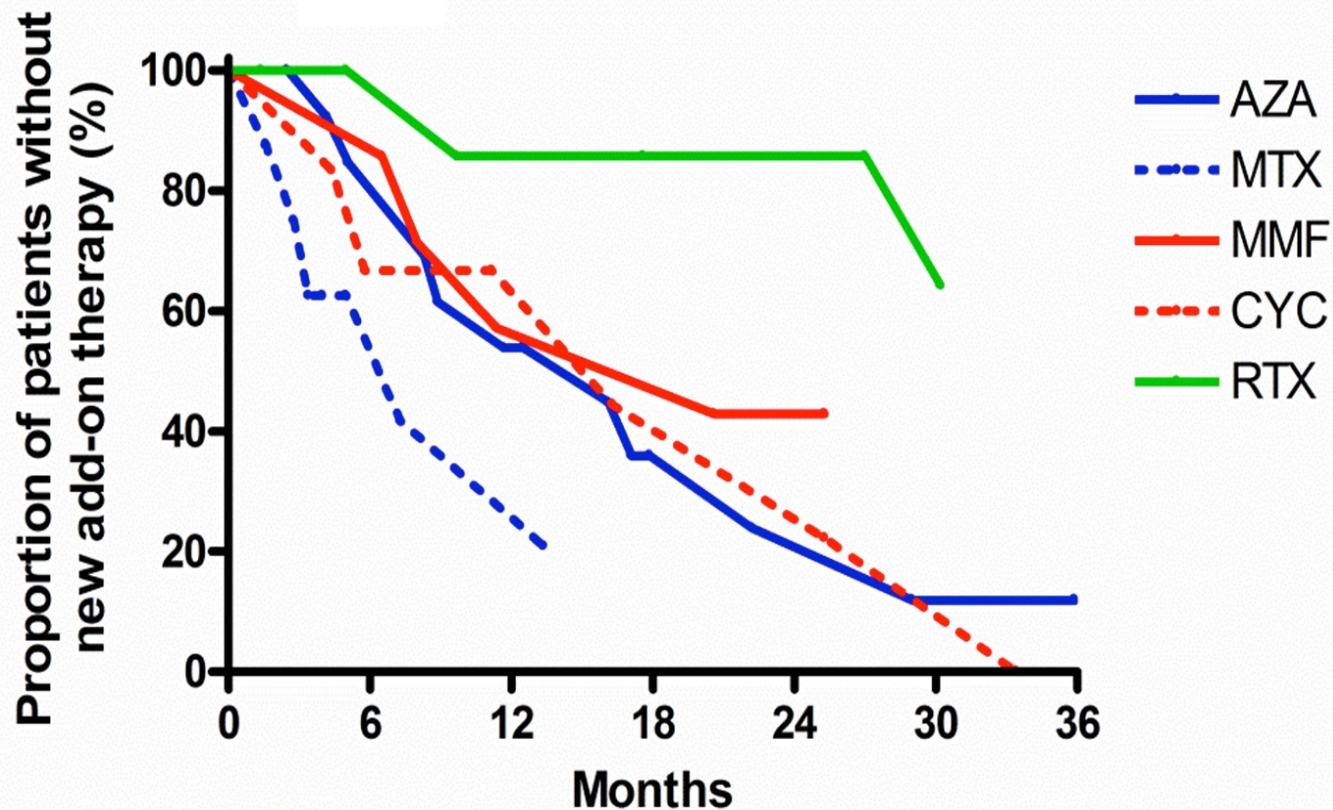


# Efficacité thérapeutique



# 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<sup>ère</sup> 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 évaluant efficacité et tolérance du CCX168 dans les VAA

# 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<sup>ère</sup> intention : HCQ, colchicine
  - 2<sup>ème</sup> intention : immunosuppresseurs et corticoïdes

Merci de votre attention