

# Vascularites: explorations biologiques en 2014

Luc Mouthon  
Luc.mouthon@cch.aphp.fr

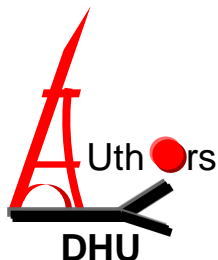
Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,  
Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique  
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris  
Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



Labex **INFLAMEX**



Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



ASSISTANCE  
PUBLIQUE HÔPITAUX  
DE PARIS

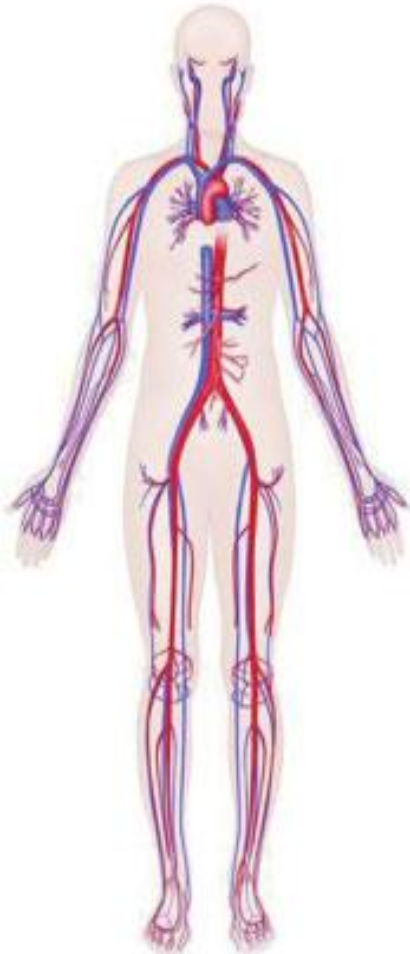


# Conflits d'intérêts

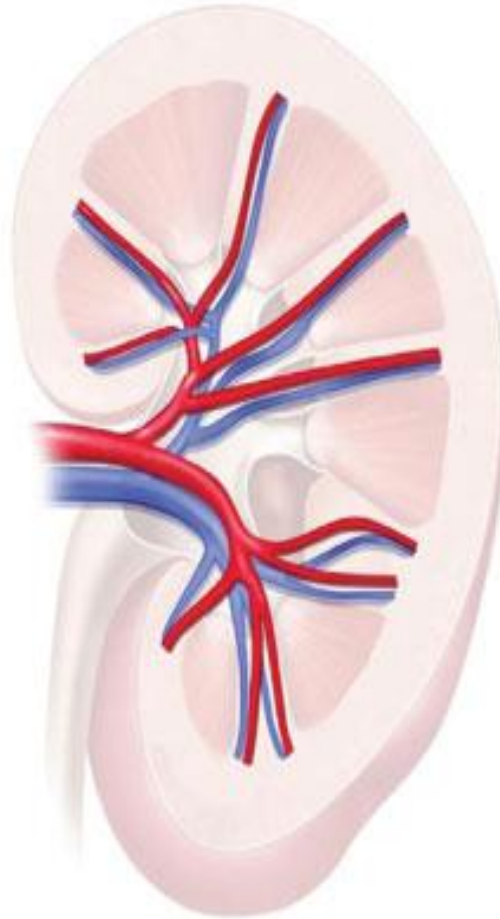
Aucun pour cette présentation

# Classification des vascularites

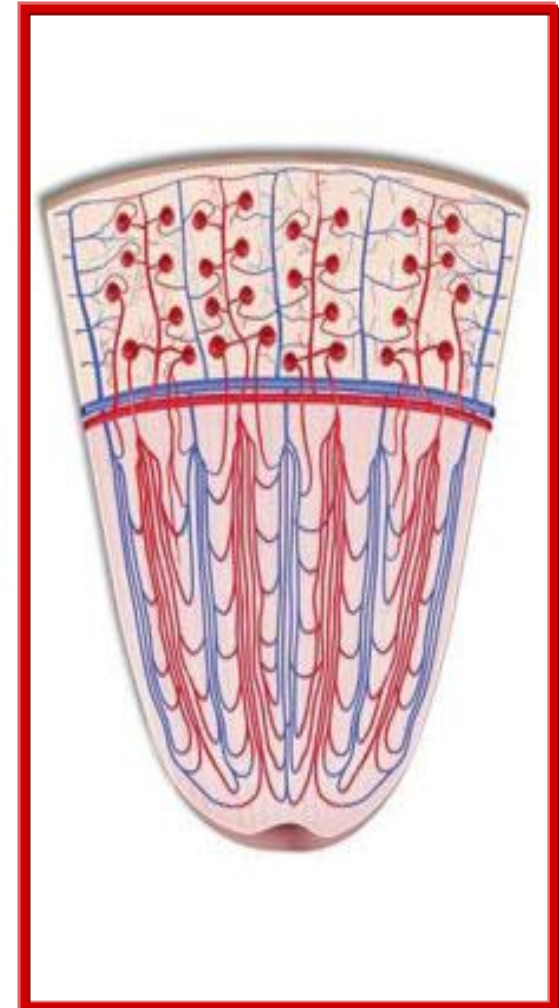
A Large Vessels



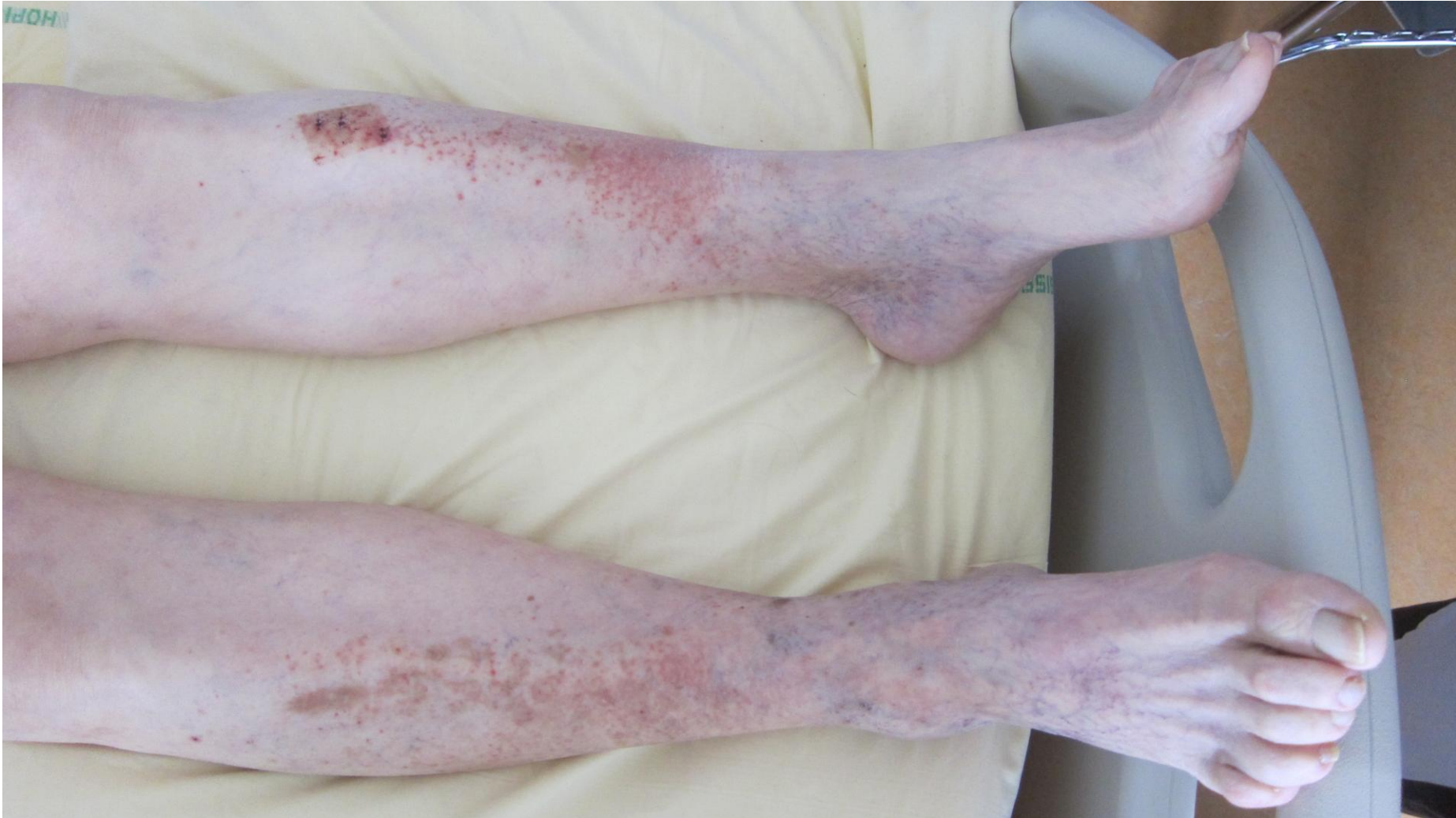
B Medium Vessels

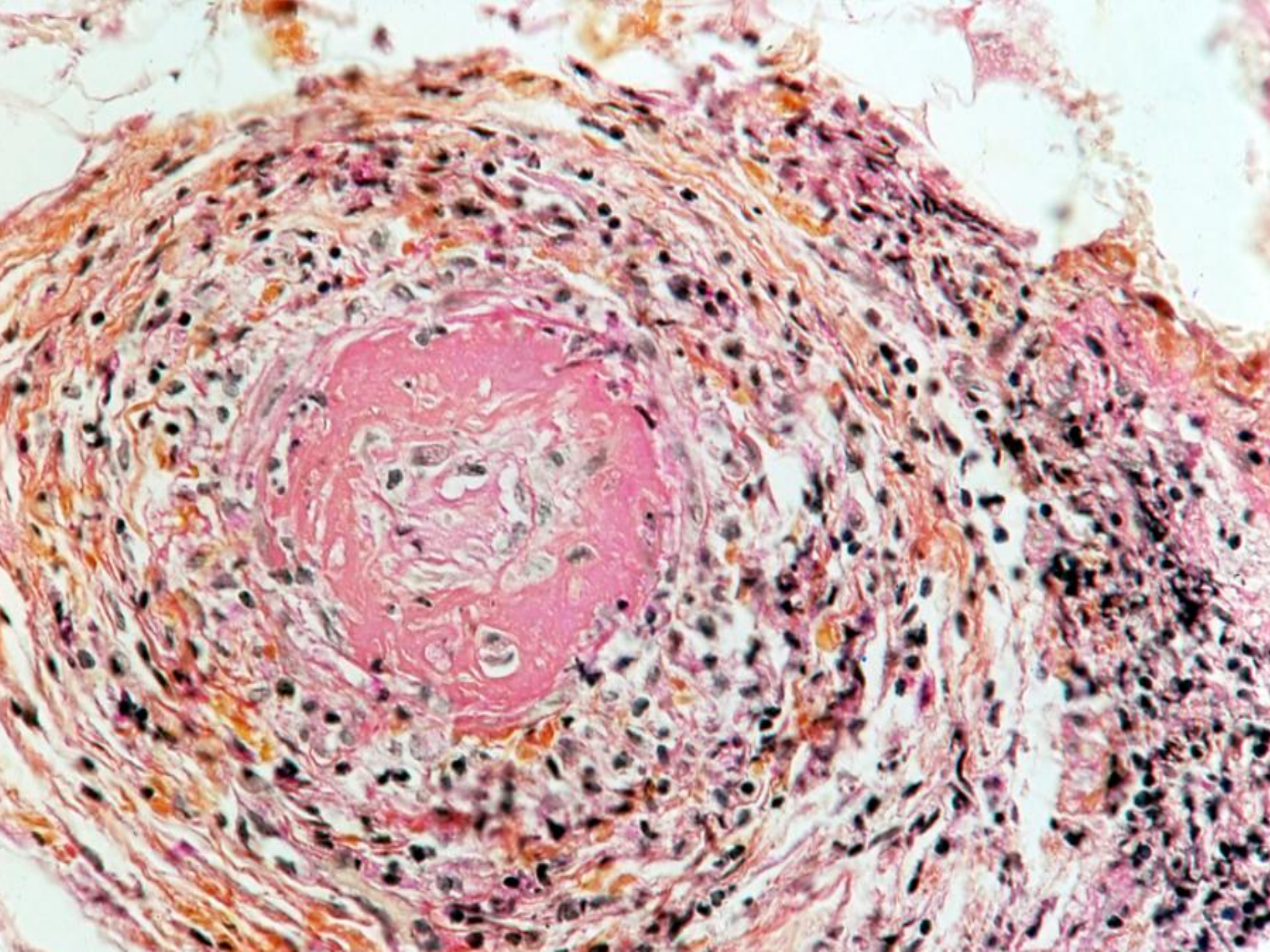


C Small Vessels



# Purpura vasculaire





**La bandelette urinaire fait partie  
de l'examen clinique !**

# Chapel Hill nomenclature: revision

Cryoglobulinémie

IgA

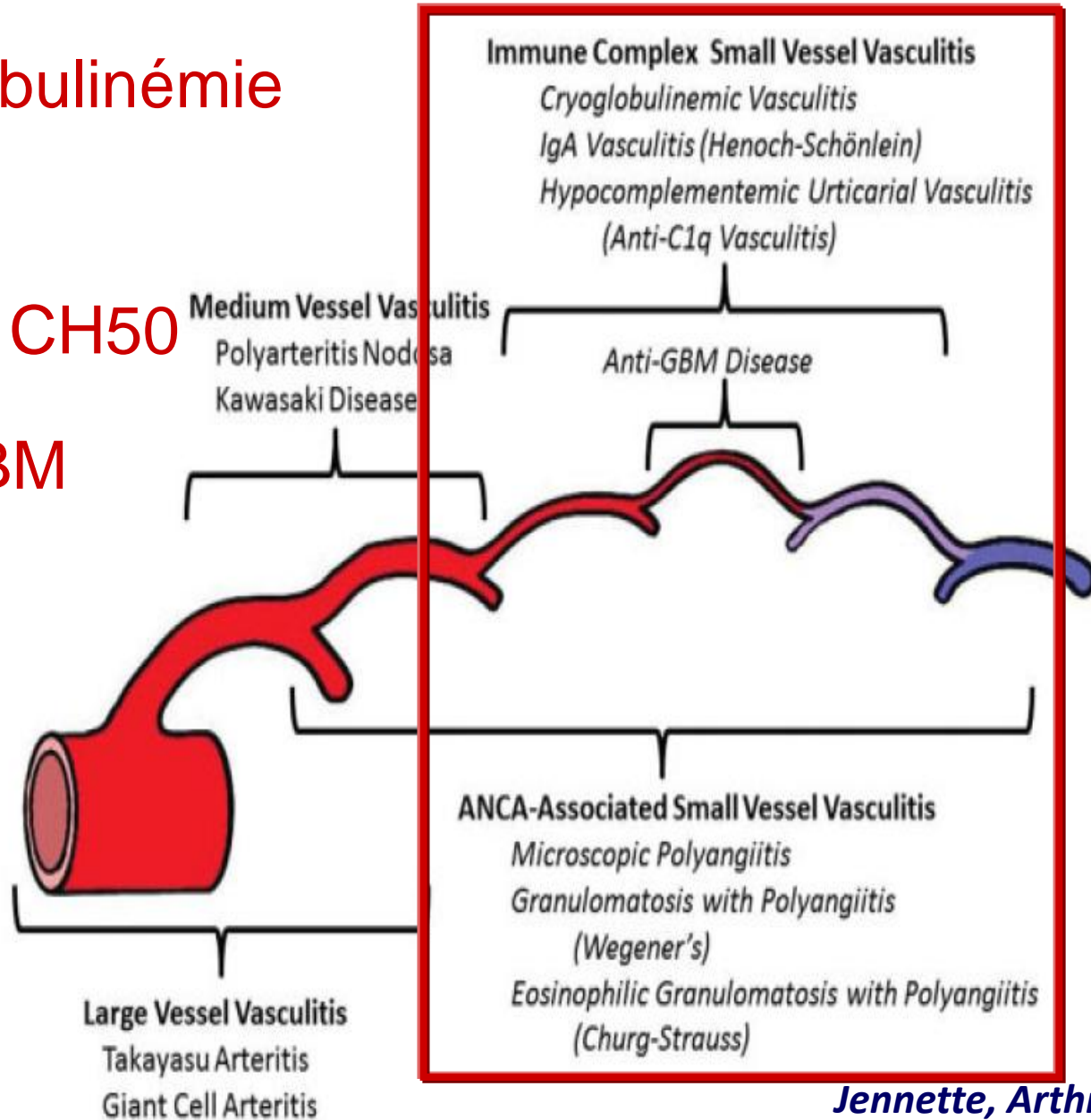
C3, C4, CH50

Anti-GBM

ANCA

-Anti-MPO

-Anti-PR3



# Vascularites à complexes immuns



# Cryoglobulines

- Protéines sériques
- Immunoglobulines
- Précipitent  $< 37^{\circ}\text{C}$  et se resolubilisent à  $37^{\circ}\text{C}$



**Before and after PE**

# Recherche de cryoglobulinémie

Exploration des  
CG au laboratoire

Prélèvement 10 ml sang total  
Patient à jeun

A 37°C : Transport  
Coagulation  
Centrifugation  
Séparation sérum

Conservation sérum  
+ 4°C, 7 jours

Absence de précipité **CG -**

Présence de précipité **CG+**  
(soluble à 37°C)

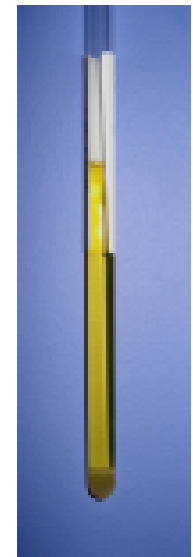
Purification (+4°C)

Dosage

Identification

7 jours

1 jour



# Cryoglobulinémie: les pièges

Seuil de positivité  $> 0.05$  g/l

Causes d'erreurs multiples

-Prélèvement non prélevé/conservé à 37°C

-Non respect de la procédure

pochette isotherme

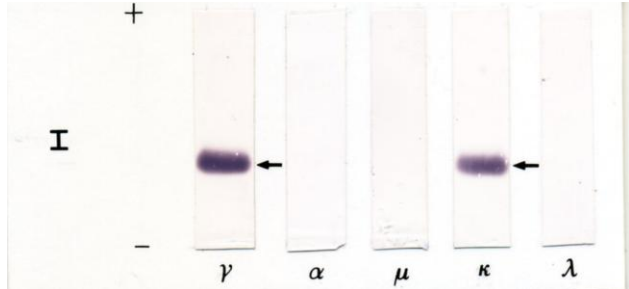
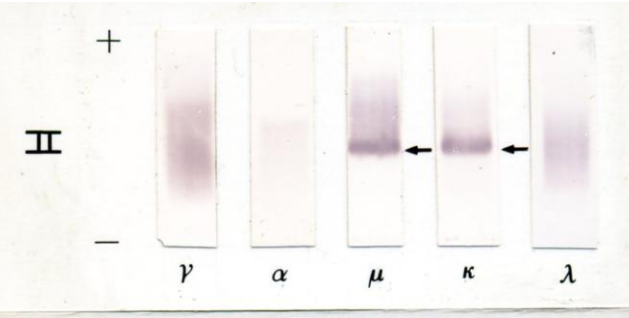
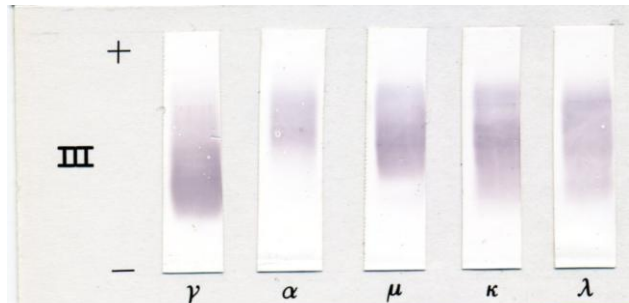
cartouche

envoi immédiat au laboratoire

Faux négatifs multiples

# Classification des cryoglobulines

JC Brouet et al. Am J Med 1974; 57:775-88

Type	Composition immunochimique	identification
<p><b>Type I</b>                      &lt; 5%                      &gt;5g/L</p>	<p><b>Ig monoclonale</b> seule                      (IgM ou IgG ou IgA ou protéine BJ (rare))</p>	
<p><b>Type II</b>                      75%                      0.5-5g/L</p>	<p><b>Ig monoclonale</b>                      +  <b>Ig polyclonales</b>                      Surtout IgM + IgG                      (souvent IgM anti-IgG)                      Rarement : (IgG + IgG) ou (IgA + IgG)</p>	
<p><b>Type III</b>                      20%                      &lt;0.5g/L</p>	<p><b>Ig polyclonales</b>                      Surtout IgM + IgG (très souvent IgM anti-IgG)                      Rarement : IgA + IgM + IgG</p>	

# **VIRUS-ASSOCIATED VASCULITIDES**

---

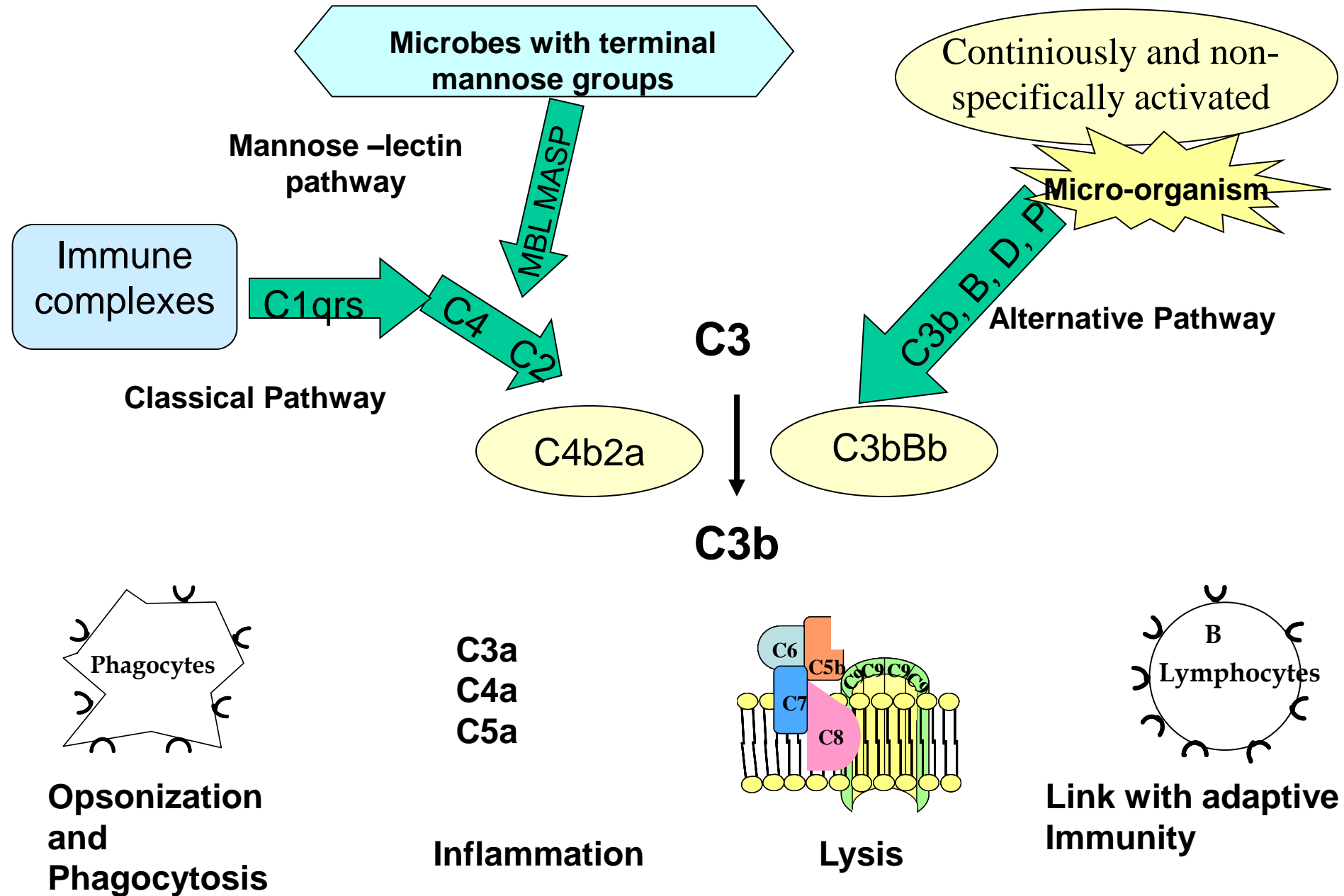
- **HBV responsible for a large number of PAN**
- **HCV responsible for a large number of mixed cryoglobulinemia**
- **HIV is the etiologic agent of rare cases of vasculitides**
- **Parvovirus B19, EBV can also be responsible for rare cases of vasculitides**

# DIAGNOSIS OF VASCULITIDES

## HCV-RELATED CRYOGLOBULINEMIA

- A chronic disease
- Small-sized vessel disease
- Purpura, leg ulcers, neuropathy, glomerulonephritis
- Relapses

# Complement System



# Démarche Diagnostique

## CH50, C3, C4

↘ CH50

↘ C3

↘ C4

**Consommation par la  
voie classique**

↘ C2



# **Hypocomplémentémie par activation de la voie classique: déficit acquis en complément**

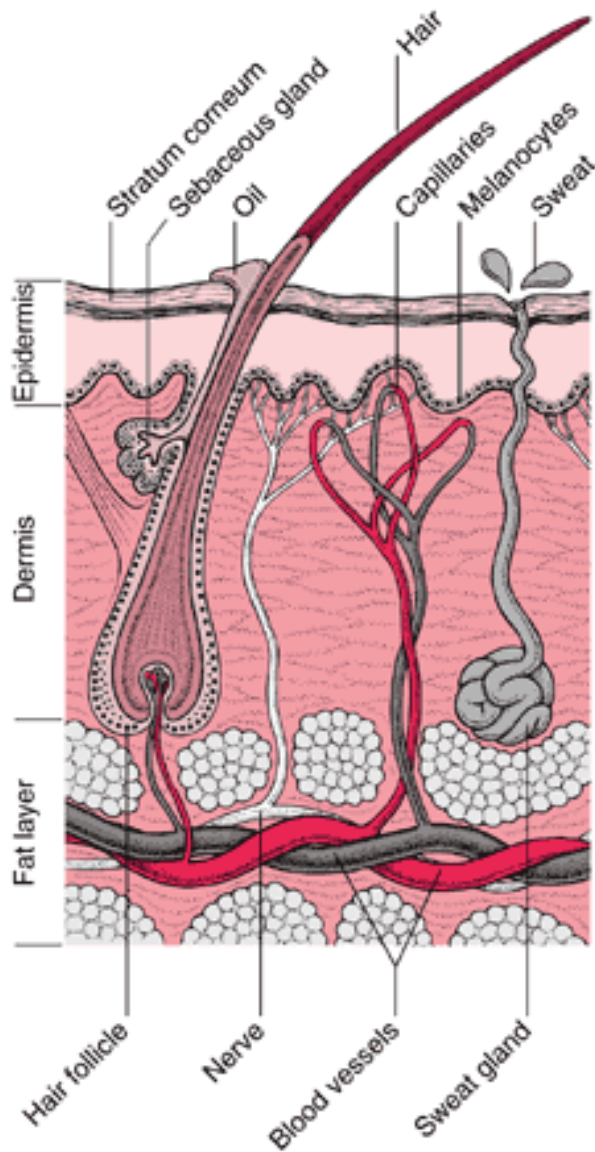
**consommation de C1, C4, C2 ± C3  
= liées à la formation de complexes immuns  
réversible après TTT**

**Lupus Erythémateux Disséminé  
Cryoglobulinémie  
Glomérulonéphrite /vascularite  
Vascularites urticariennes**

Moins fréquent: Sjogren (cryo?); Thyroïdite, choc septique, embolisme athéromateux

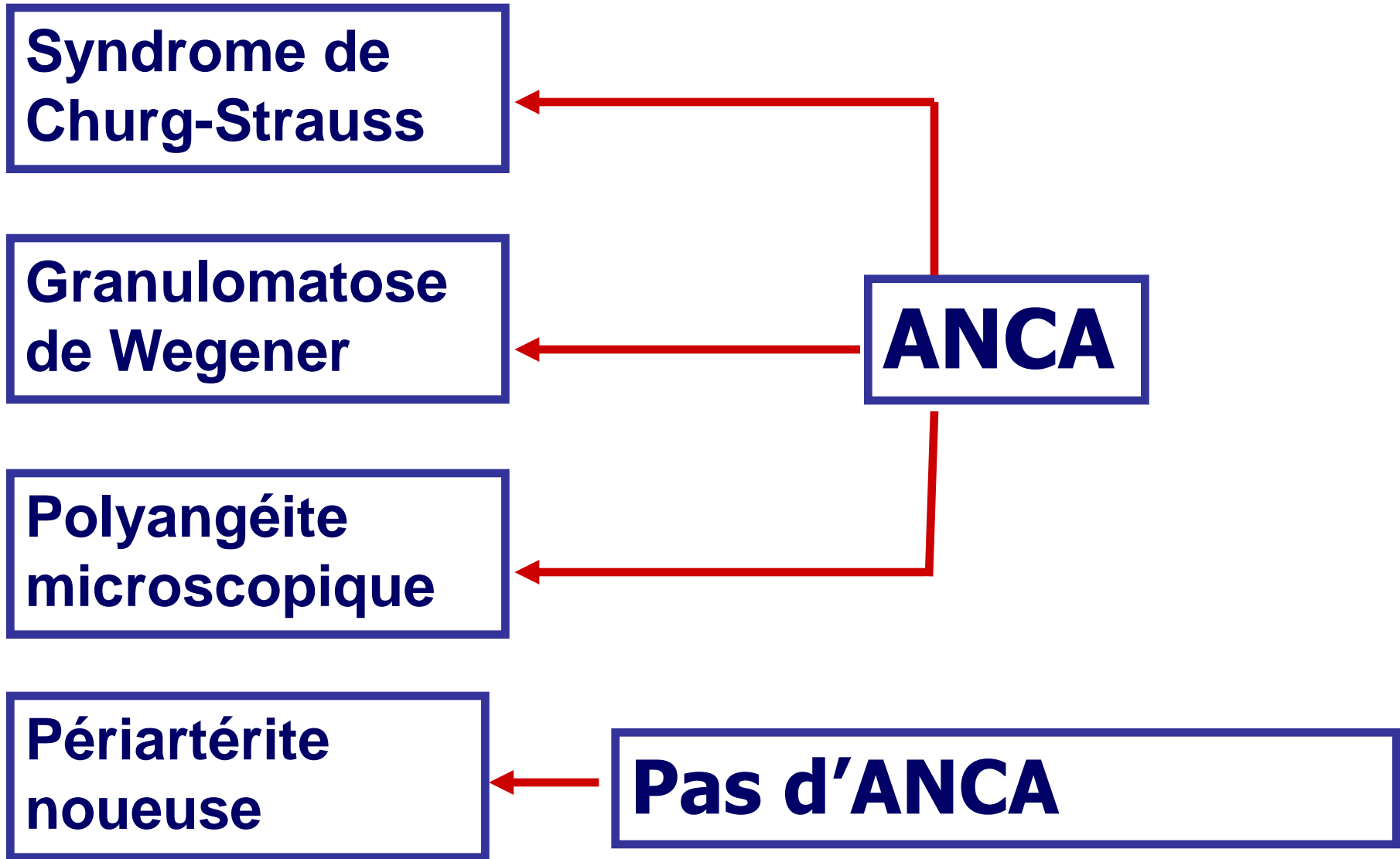
Exceptionnel: APL, Berger, Goodpasture, PR

# Vascularite à IgA



# Vascularites ANCA-positives

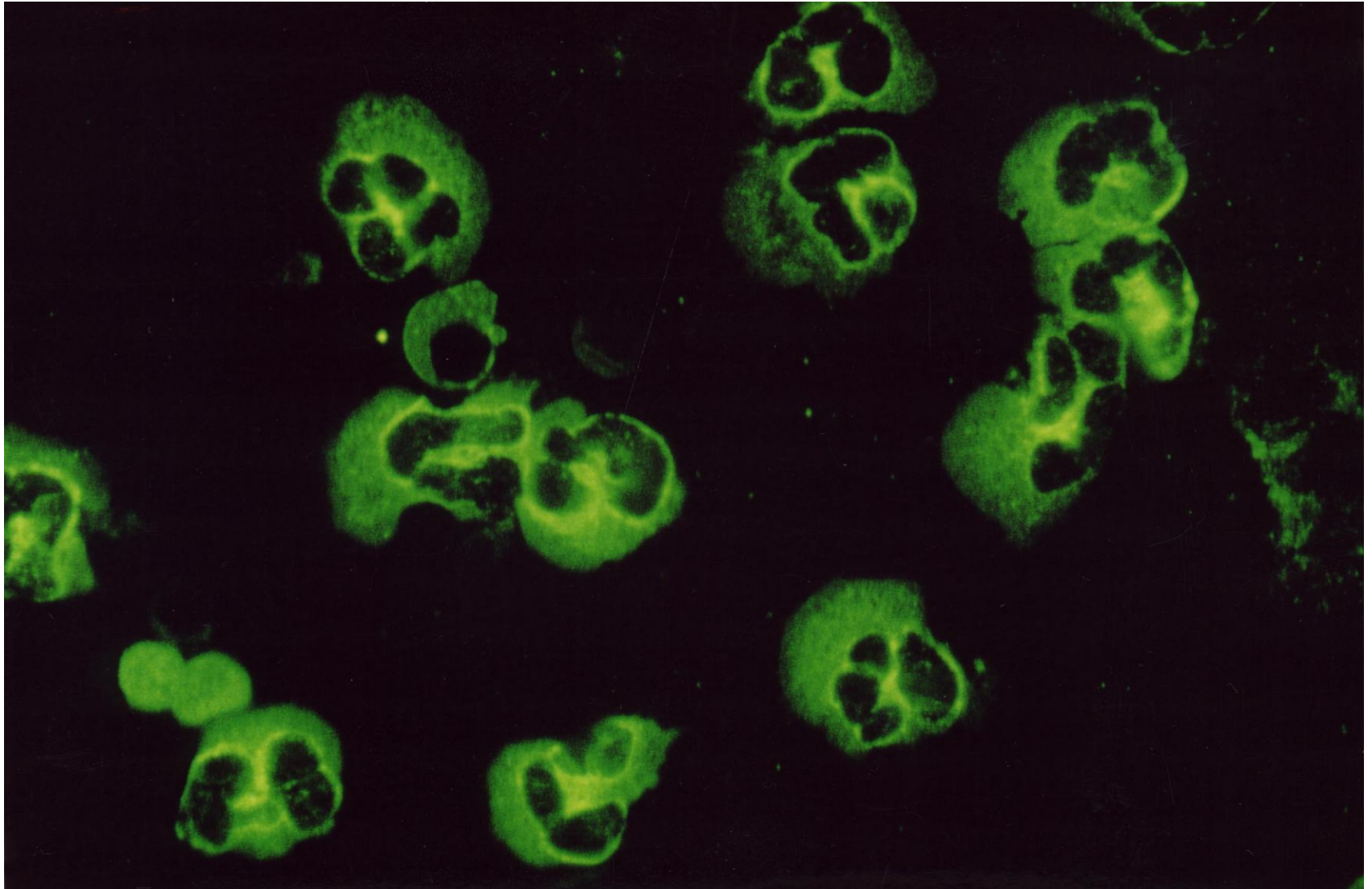
# PHYSIOPATHOLOGIE DES VASCULARITES SYSTÉMIQUES TOUCHANT LES VAISSEAUX DE PETIT ET MOYEN CALIBRE



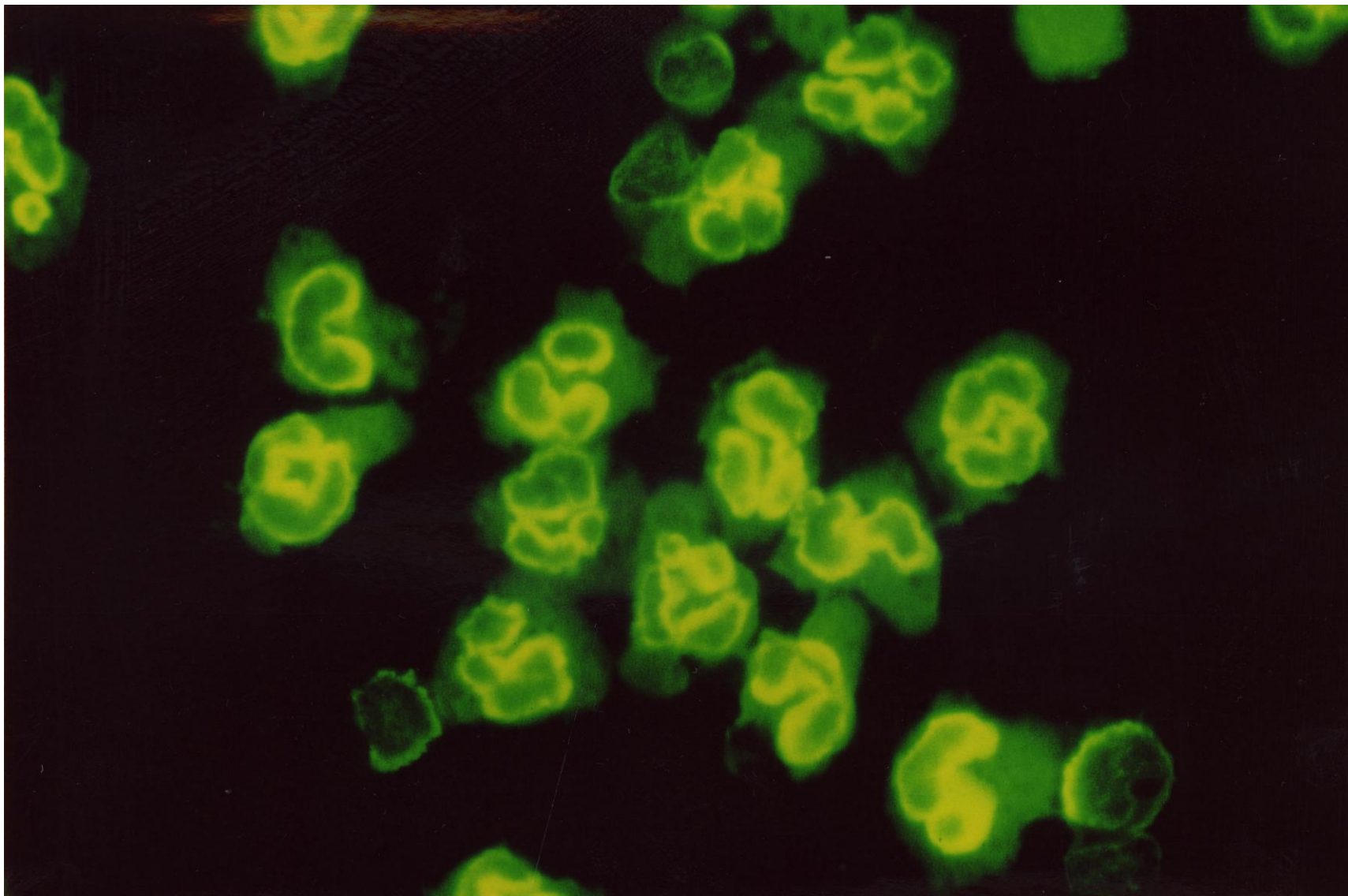
# ANCA: techniques

- Immunofluorescence indirecte (p, c) (piège: Ac anti-nucléaires)
- Elisa (anti-PR3, anti-MPO)
- Dot blot (3 heures, syndrome pneumo-rénal)

# ANCA cytoplasmiques

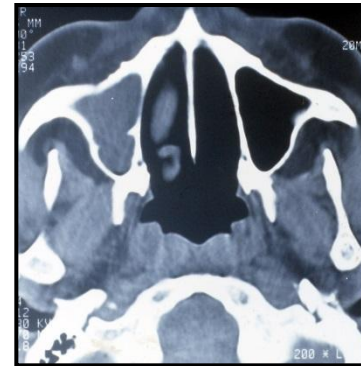
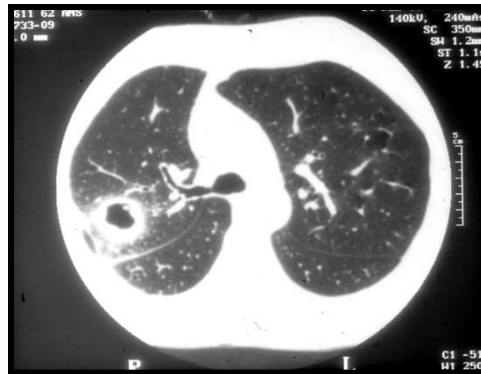
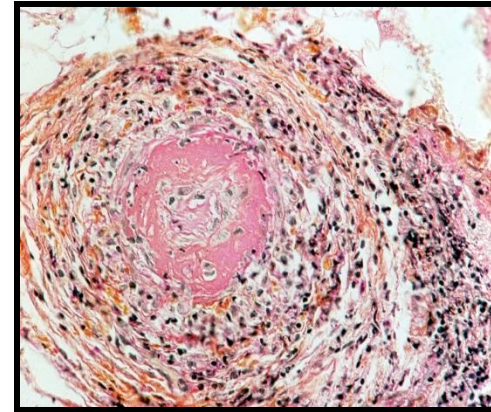
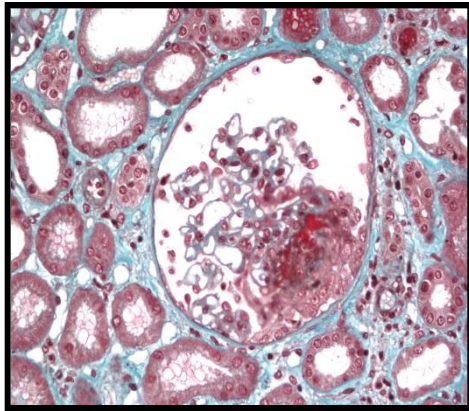


# ANCA périnucléaires



# ANCA-associated vasculitides

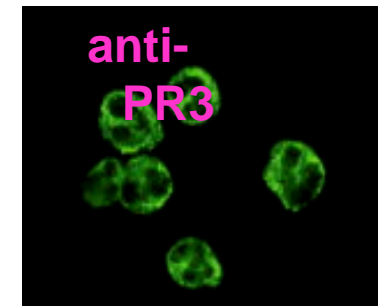
- Vascular necrosis and perivascular inflammation in small vessels
- Systemic disease because of renal and lung involvements



- Diagnostic value of ANCA

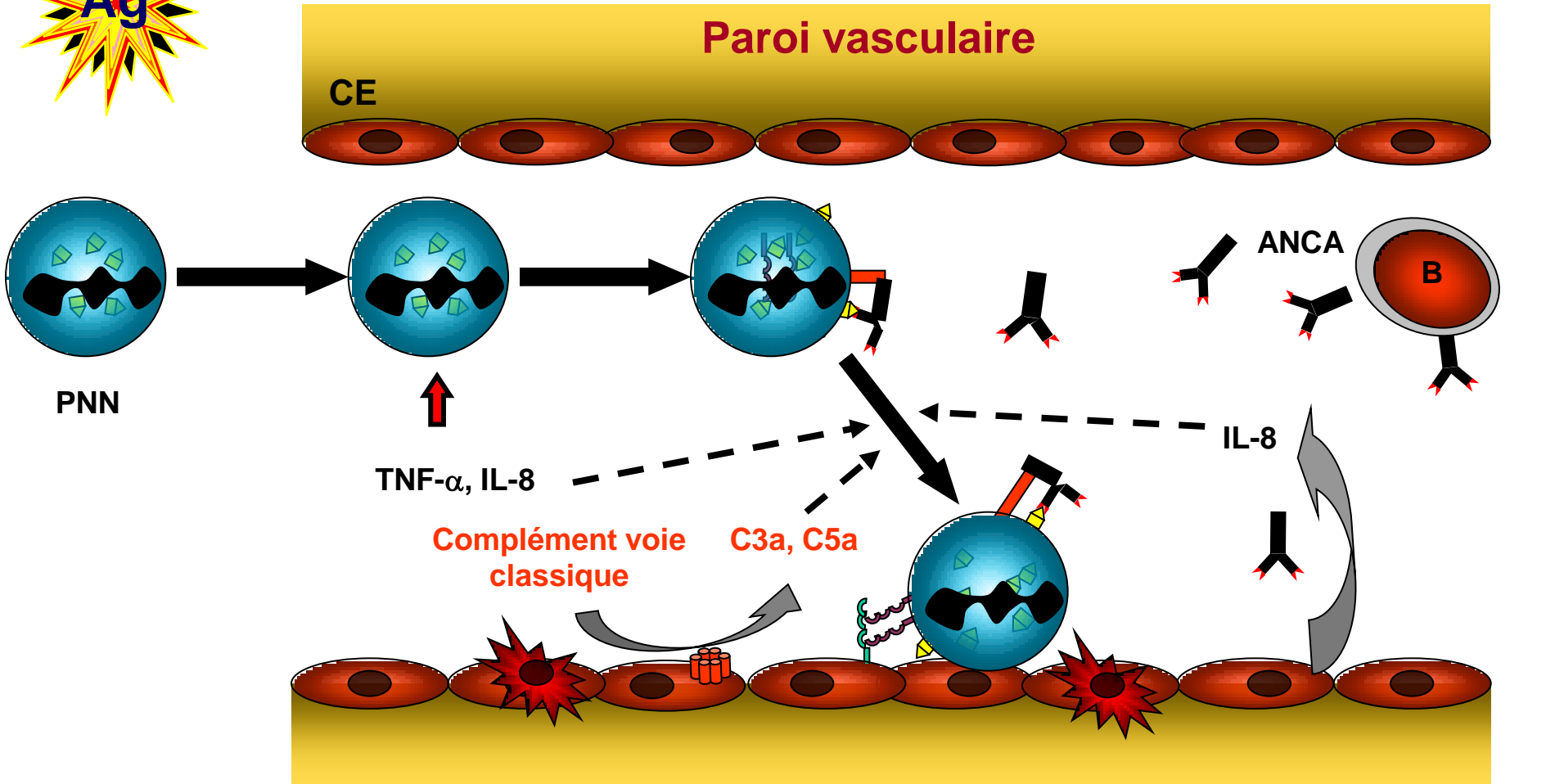
anti-MPO    anti-PR3

Wegener's granulomatosis	10 %	85 %
Microscopic polyangiitis	60 %	30 %
Churg-Strauss	31 %	<10 %





# PHYSIOPATHOLOGIE DES VASCULARITES ANCA-POSITIVE



▲ Protéinase 3



Molécule d'adhésion



Récepteur Fc $\gamma$ IIA



Complexe d'attaque membranaire

# Valeur diagnostique des ANCA

## Spécificité (1-FP)

	ELISA			
IF	PR3	MPO	IF + ELISA	
76 %	88 %	91 %	98 %	

# Dot blot anti-MPO, anti-PR3

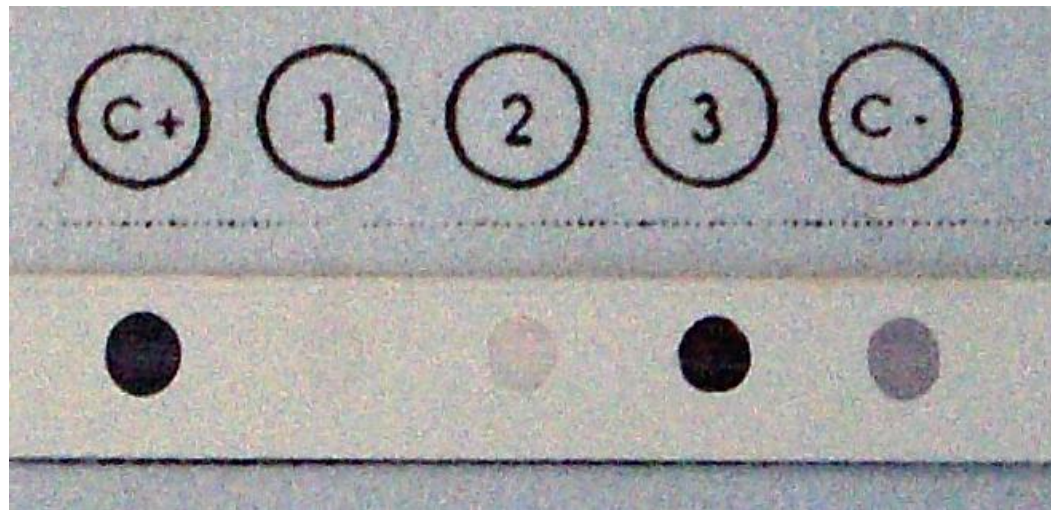
Témoins positif

Patient 1

Patient 2

Patient 3

Témoins négatif



Dot blot

Photographie Dr B. Weill

# ANCA: diagnostic différentiel

	IF (%)	Aspect	ELISA		
			PR3	MPO	autre
Polyarthrite rhumatoïde	20-30 %	p	-	-	Lf 4 %, Ly 2 %
Syndrome de Felty	75 %	p	-	-	Lf 50 %
Rectocolite hémorragique	65 %	p	-	-	CG 20 % Lf 20 % BPI 28 %
Maladie de Crohn	15 %	p	-	-	
Cholangite sclérosante	75 %	p	-	-	
Mucoviscidose	30-60 %	p , c	-	-	BPI 90 %
Endocardite	rare	c	+	-	
Amibiase invasive	97 %	c	75%	-	
Sowda ( <i>O. Volvulus</i> )	100 %	p	-	-	Défensine 100 %

# Closer

Spécial vascularites

Les ANCA font la loi

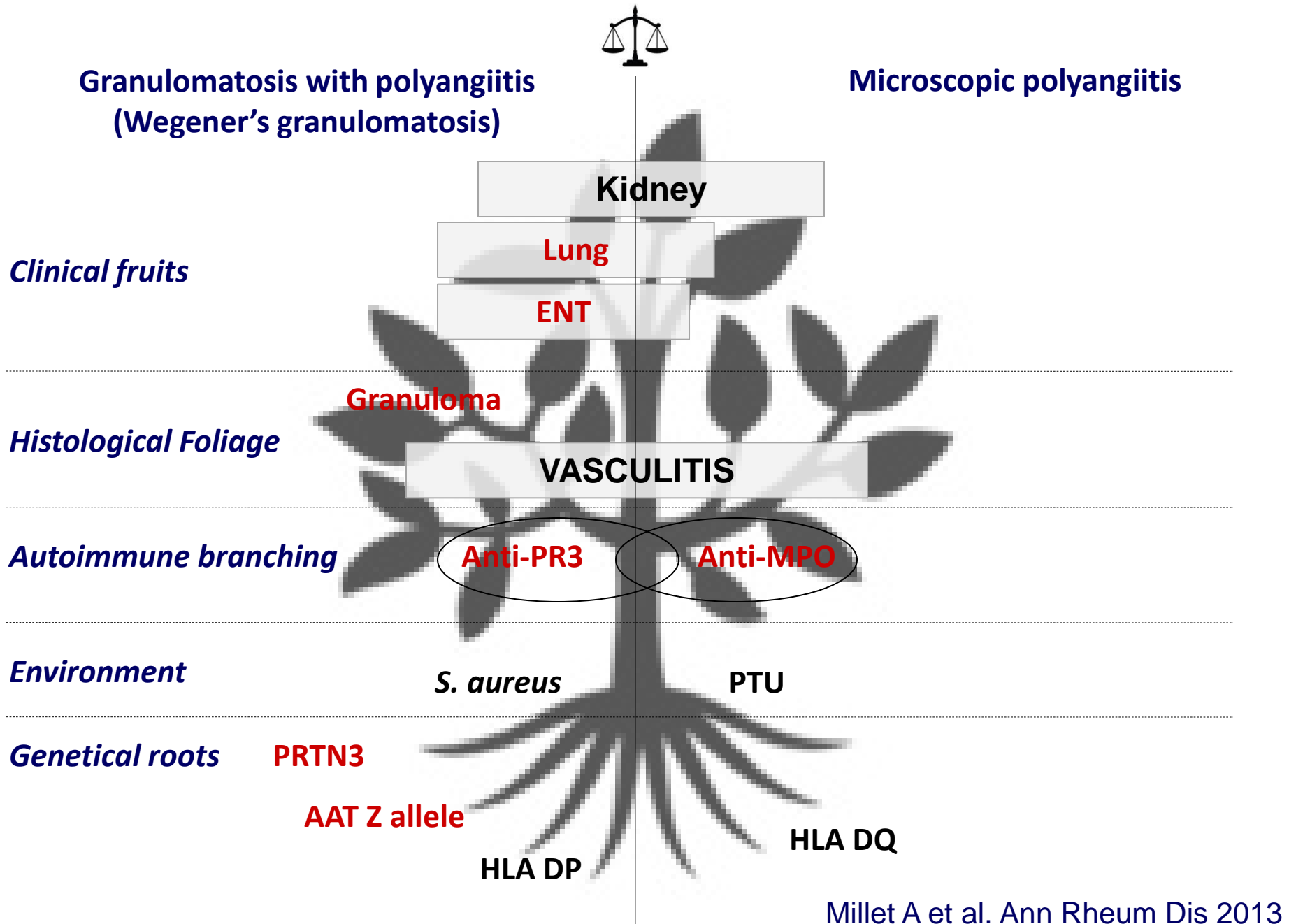
MPO-PR3: le divorce annoncé

ABONNEZ-VOUS !  
À CLOSER

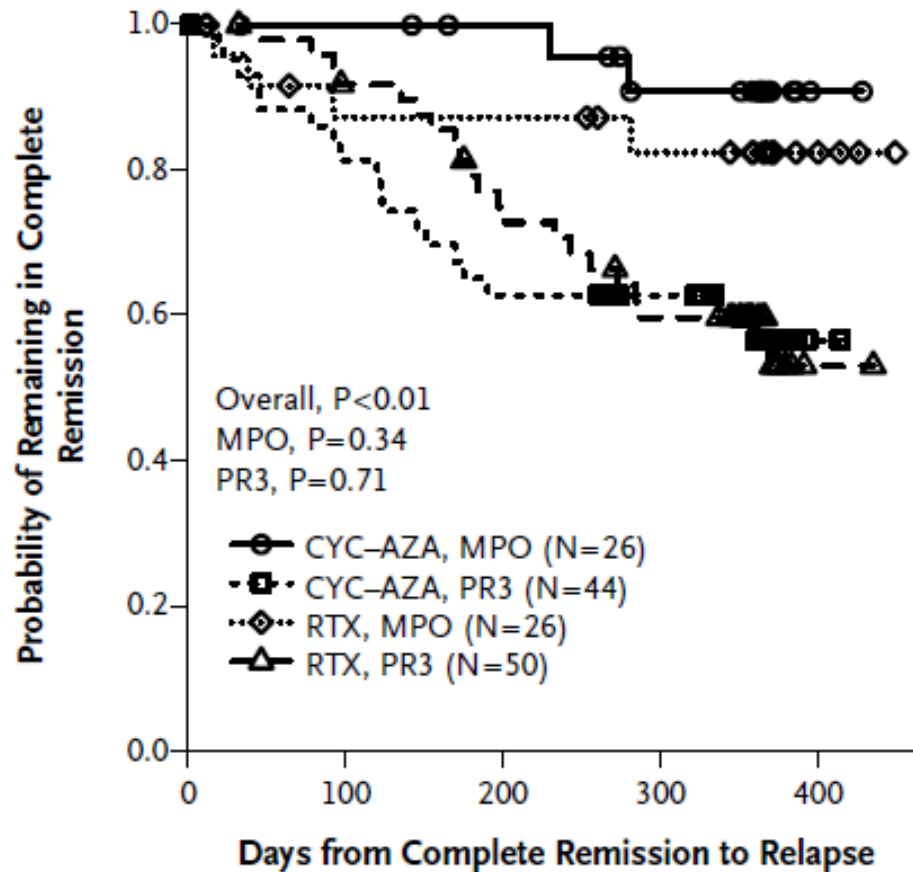
1 an pour  
59 €  
seulement !



# ANCA-associated vasculitis Tree of knowledge



# RAVE: Time to first relapse after complete remission according to treatment and baseline type of ANCA



## No. at Risk

CYC-AZA, MPO	26	26	24	19	2
CYC-AZA, PR3	44	36	28	25	2
RTX, MPO	26	21	21	18	4
RTX, PR3	50	45	35	28	2

# Que faire en première intention

## A visée étiologique

- Interrogatoire
  - **Médicaments**
- Examen clinique:
  - Syndrome fébrile
  - Syndrome méningé
  - Souffle à l'auscultation cardiaque

- Examens biologiques

- **NFS-plaquettes**
- **Hémocultures x 3**
- EPP/IgA
- Ac anti-nucléaires
- ANCA
- Cryoglobulinémie
- Sérologies HIV, hépatite B, hépatite C
- C3, C4, CH50

- Biopsie cutanée

## Retentissement

- Examen clinique:
  - Auscultation pulmonaire
  - Nerf périphériques
  - Abdomen
  - SNC
  - **Hématurie microscopique**

- Examens biologiques

- NFS
- Créatinine
- Troponine

- RX thorax

- ECG

- Autres en fonction du contexte



# Conclusions

- Le diagnostic de vascularite systémique repose sur un ensemble de critères
- La présence d'autoanticorps ne dispense pas de biopsies
- Les examens biologiques doivent être interprétés dans le contexte clinique
- Identification des cryoglobulinémies difficile
- Les ANCA constituent une aide importante au diagnostic
- Les anti-PR3 rechutent
- Attention aux diagnostics différentiels: infections





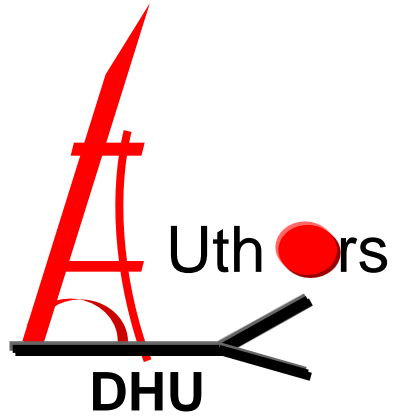
**CMR**  
CENTRE MALADIES RARES  
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES  
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS

Hôpital Cochin  
Paris

[www.maladiesautoimmunes-cochin.org](http://www.maladiesautoimmunes-cochin.org)

[www.vascularite.org](http://www.vascularite.org)

[Luc.mouthon@cch.aphp.fr](mailto:Luc.mouthon@cch.aphp.fr)



French  
Vasculitis  
Study  
Group



# 9th International Congress on Autoimmunity

Nice, France | March 26-30, 2014



[www.kenes.com/autoimmunity](http://www.kenes.com/autoimmunity)

