

Attitudes thérapeutiques au cours des vascularites

Benjamin Terrier

Service de Médecine Interne

Centre de Référence Maladies Systémiques et Autoimmunes

Hôpital Cochin

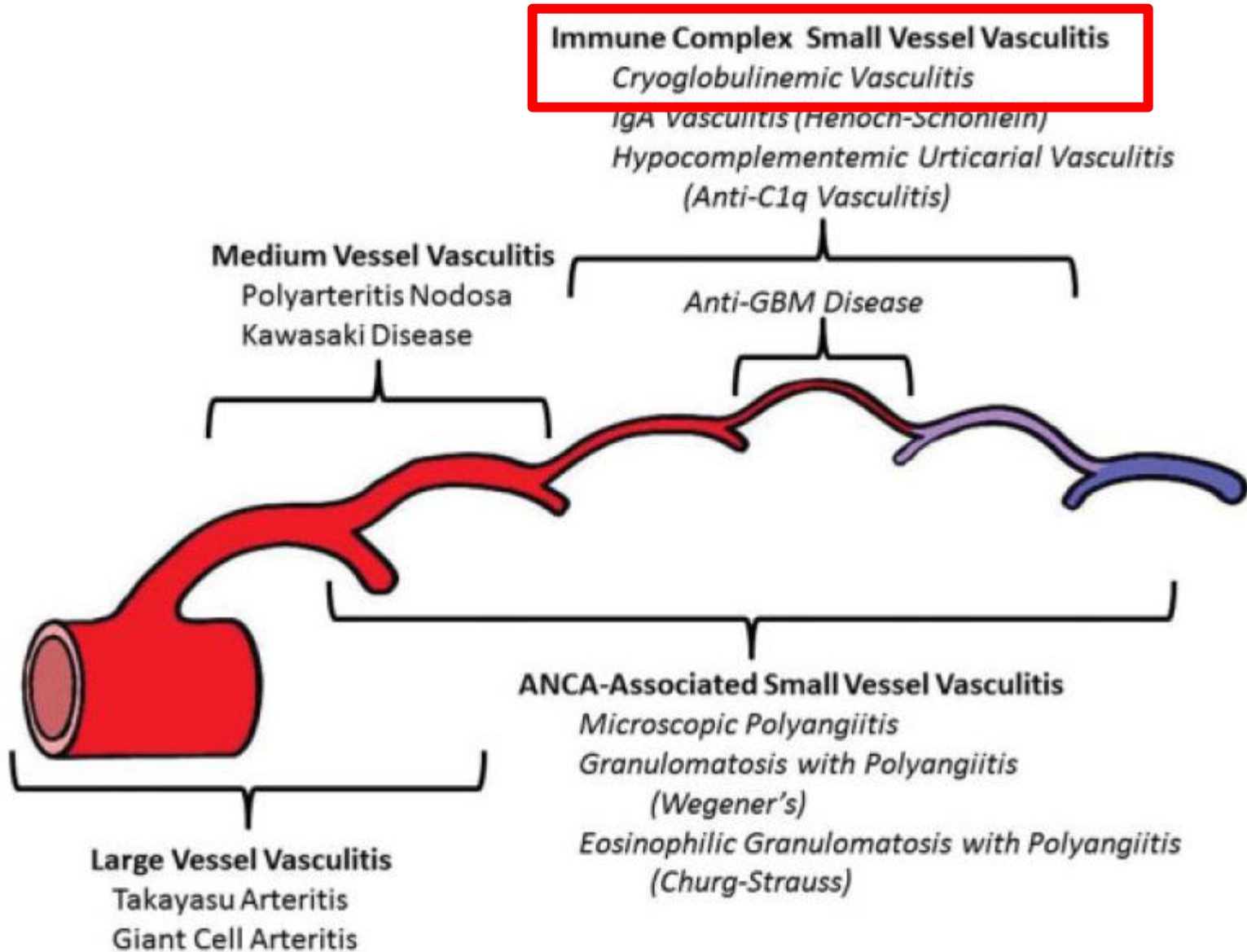
Université Paris Descartes

Classification des vascularites

Pourquoi classer et définir les vascularites ?

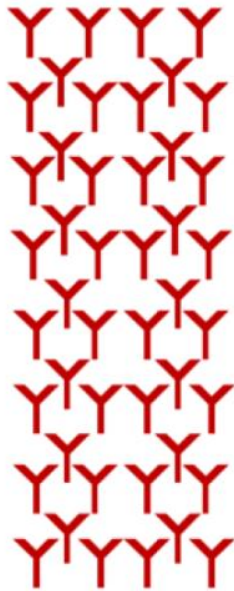
Définir et classer les vascularites est essentiel car de la description clinique et biologique découle la connaissance de l'évolution, et ainsi le *traitement et le pronostic* de la maladie

Vascularites cryoglobulinémiques



Cryoglobulinémies

TYPE I
(10-15%)



Ig monoclonale

CRYO MONOCLONALE

Lymphoproliférations B

TYPE II
(50-60%)



IgM monoclonale
+ IgG polyclonales

CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Infections chroniques +++ (VHC, VHB, ...)

Lymphoproliférations B

Maladies auto-immunes

Essentielle

TYPE III
(30-40%)



IgM et IgG
polyclonales

Traitement des vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC: Traitement anti-viral +++

Etude	n	Traitement	Durée (mois)	Réponse clinique	Réponse virologique
Zuckerman, 2000	9	IFN- α + RBV	6	7/9 (78%)	2/9 (22%)
Naarendorp, 2001	11	IFN- α (+RBV chez 4 pts)	5-60	4/11 (36%)	2/9 (22%)
Cacoub, 2002	27	IFN- α + RDV	20	14/23 (61%)	16/27 (59%)
Calleja, 1999	12	IFN- α + RBV	12	9/12 (75%)	9/12 (75%)
Cacoub, 2005	9	PEG-IFN- α 2b + RBV	13	7/9 (78%)	7/9 (78%)
Mazzaro, 2005	18	PEG-IFN- α 2b + RBV	12	16/18 (89%)	15/18 (83%)
Saadoun, 2006	40	PEG-IFN- α 2b + RBV	13	27/40 (68%)	25/40 (63%)

Le rituximab (anti-CD20): quelles situations ?

Pegylated interferon- α , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study

Franco Dammacco,¹ Felicia Anna Tucci,¹ Gianfranco Lauletta,¹ Pietro Gatti,¹ Valli De Re,² Vincenza Conteduca,¹ Silvia Sansonno,² Sabino Russi,¹ Maria Addolorata Marigliò,³ Maria Chironna,⁴ and Domenico Sansonno¹

Sections of ¹Internal Medicine and Clinical Oncology, ³General Pathology and Experimental Oncology, and ⁴Hygiene, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari Medical School, Bari; and ²Clinical and Experimental Pharmacology, Department of Molecular Oncology and Translational Research, Centro di Riferimento Oncologico Aviano, Pordenone, Italy

Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia

David Saadoun,^{1,2} Mathieu Resche Rigon,³ Damien Sene,¹ Benjamin Terrier,^{1,2} Alexandre Karras,⁴ Laurent Perard,⁵ Yoland Schoindre,¹ Brigitte Coppéré,⁵ François Blanc,⁶ Lucile Musset,⁷ Jean-Charles Piette,¹ Michele Rosenzweig,² and Patrice Cacoub^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris; ²Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, Centre National de la Recherche Scientifique Unite Mixte de Recherche 7087, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris; ³Department of Biostatistics, Hôpital Saint-Louis, Paris; ⁴Department of Nephrology, Hôpital Européen George Pompidou, Paris; ⁵Department of Internal Medicine, Hôpital Edouard Herriot, Lyon; ⁶Department of Internal Medicine, Hôpital Lapeyronie, Montpellier; and ⁷Department of Immunobiology, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

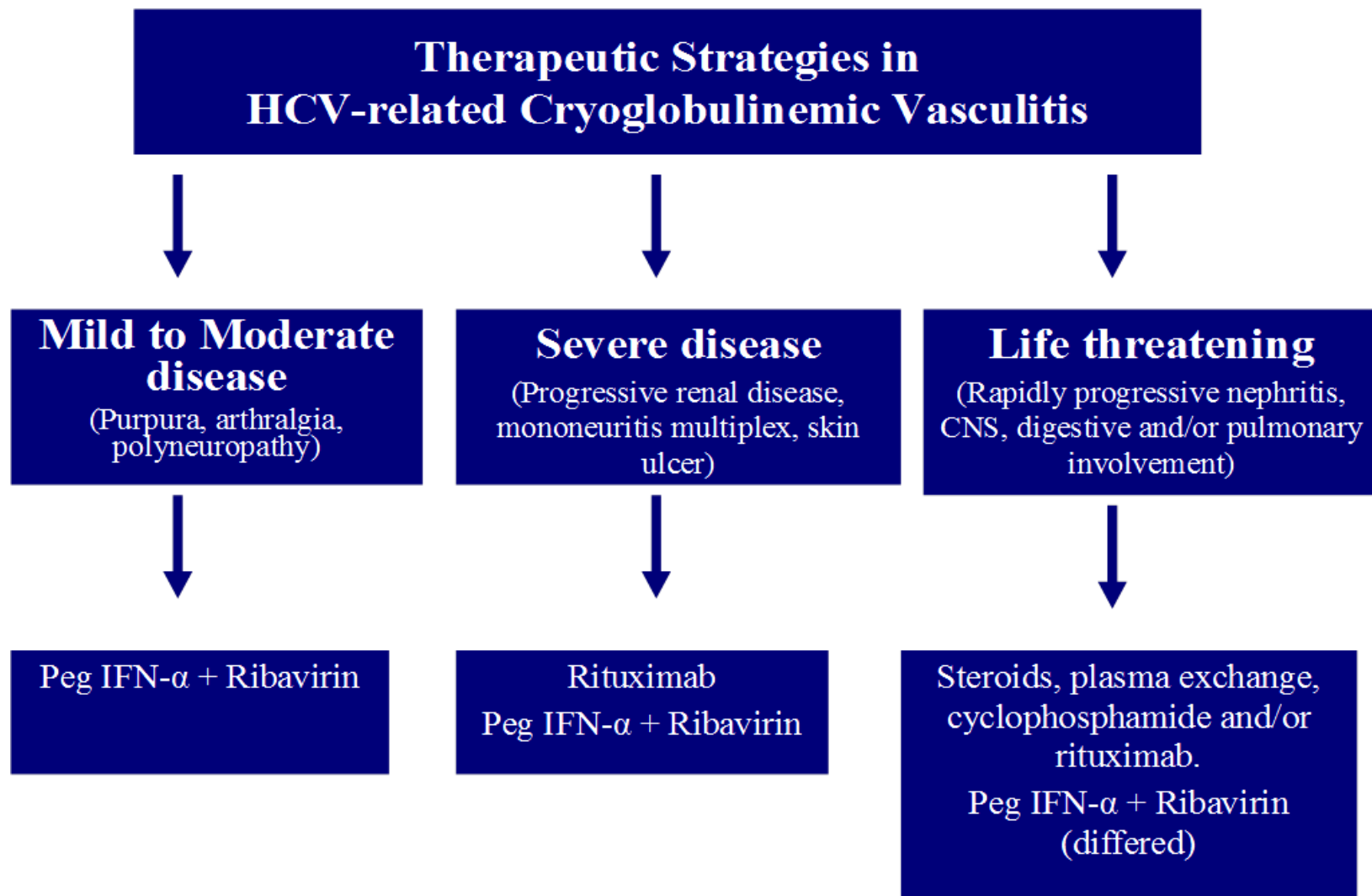
Le rituximab (anti-CD20): quelles situations ?

Paramètres	Tous n=93	PegIFN α - ribavirin n=55	RTX-PegIFN α - ribavirin n=38	<i>p</i>
Délai de réponse clinique (mois)	6.8 ± 4.7	8.4 ± 4.7	5.4 ± 4.0	0.004
Réponse clinique				
CR	68 (73.1)	40 (72.7)	28 (73.7)	0.98
PR	22 (23.6)	13 (23.6)	9 (23.7)	
NR	3 (3.2)	2 (3.6)	1 (2.6)	
Relapse	17 (18.3)	10 (18.1)	7 (18.4)	
Réponse immunologique				
CR	49 (52.7)	24 (43.6)	26 (68.4)	0.001
PR	35 (37.6)	25 (45.4)	10 (26.3)	
NR	8 (8.6)	6 (10.9)	2 (5.2)	
Relapse	17 (18.3)	10 (18.1)	7 (18.4)	
Réponse virologique				
SVR	55 (59.1)	33 (60)	22 (57.9)	0.94
NR	38 (40.8)	22 (40)	16 (42.1)	
Décès	5 (5.4)	2 (3.6)	3 (7.9)	0.70
Cirrhose	1 (1.1)	-	1 (2.6)	
CHC	3 (3.2)	2 (3.6)	1 (2.6)	
Inconnu	1 (1.1)	-	1 (2.6)	

Le rituximab (anti-CD20): quelles situations ?

	PegIFN α -ribavirin		RTX-PegIFN α -ribavirin	
	n=10	<i>p</i>	n=21	<i>p</i>
Réponse rénale complète	4 (40)		17 (80.9)	0.04
Créatininémie (μmol/l)				
Baseline	150 \pm 30		217 \pm 47	
Fin du suivi	169 \pm 44	0.28	136 \pm 27	0.03
DFG (ml/min)				
Baseline	58 \pm 7		42 \pm 5	
Fin du suivi	59 \pm 9	0.41	57 \pm 4	0.01
Protéinurie (g/24h)				
Baseline	3.1 \pm 0.9		3 \pm 1	
Fin du suivi	1.2 \pm 0.5	0.046	0.4 \pm 0.1	<0.001
Hématurie (n,%)				
Baseline	10 (100)		19 (90.5)	
Fin du suivi	2 (20)	0.043	2 (10.5)	<0.001

Traitement des vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC



Si échec ou CI de la bithérapie antivirale: RTX monothérapie

Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non liées au VHC

CLASSIQUEMENT

- Corticoïdes: si atteinte viscérale ou menace fonctionnelle liée à la vascularite
- Immunosuppresseurs (Endoxan, Imurel) si échec des corticoïdes
- Echanges plasmatiques: cap difficile

Avant EP



Après EP



Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non liées au VHC

Indications des échanges plasmatiques

→ Atteintes graves

→ Passer un cap clinique difficile

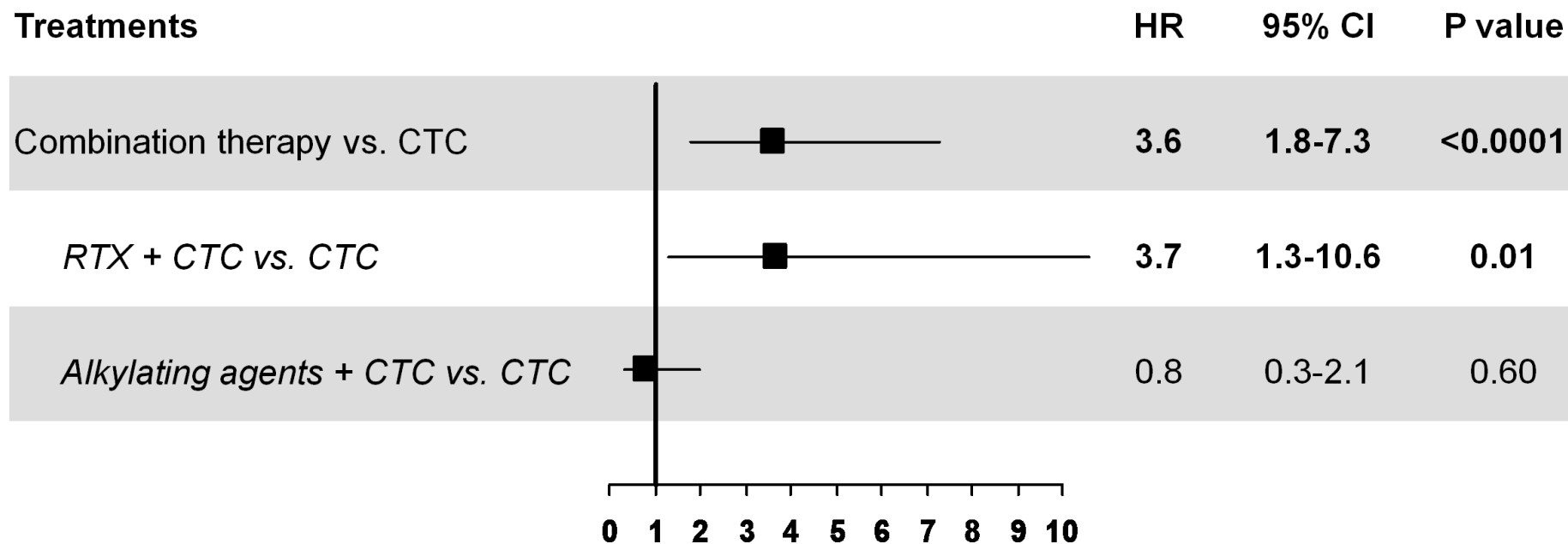
GN sévères avec IR,

Ulcères et nécroses cutanés rebelles,

Neuropathies en phase d'installation.

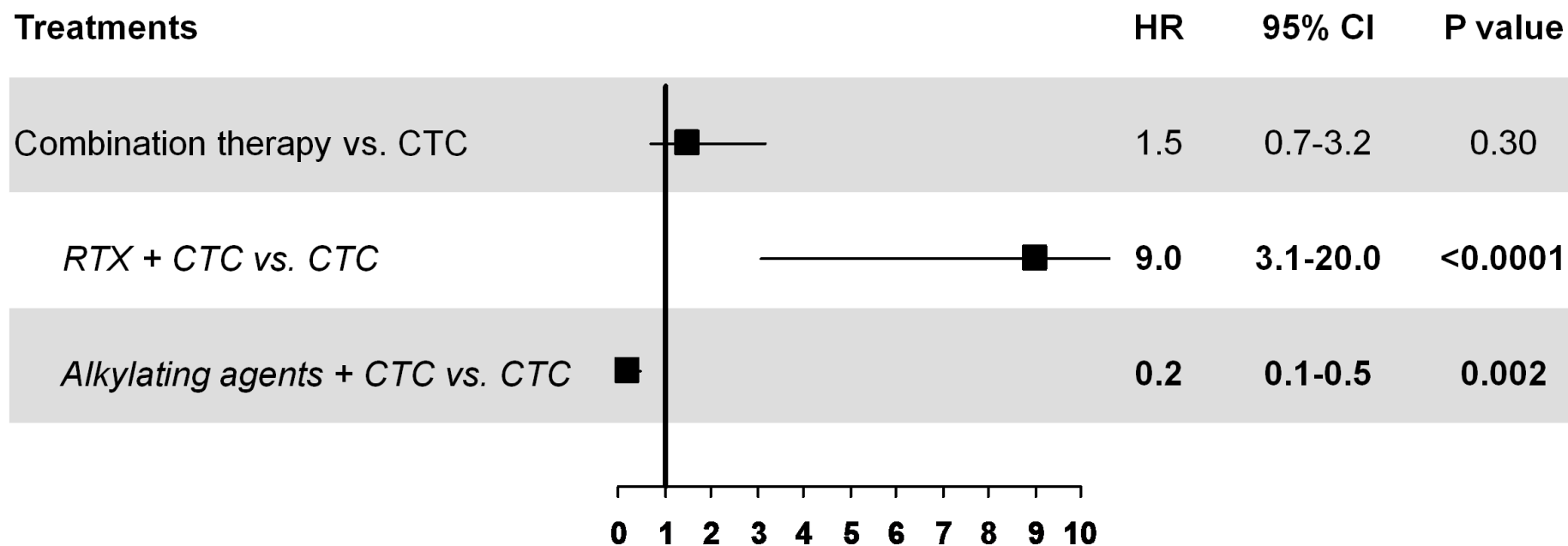
Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non liées au VHC : rituximab (anti-CD20)

Réponse clinique complète

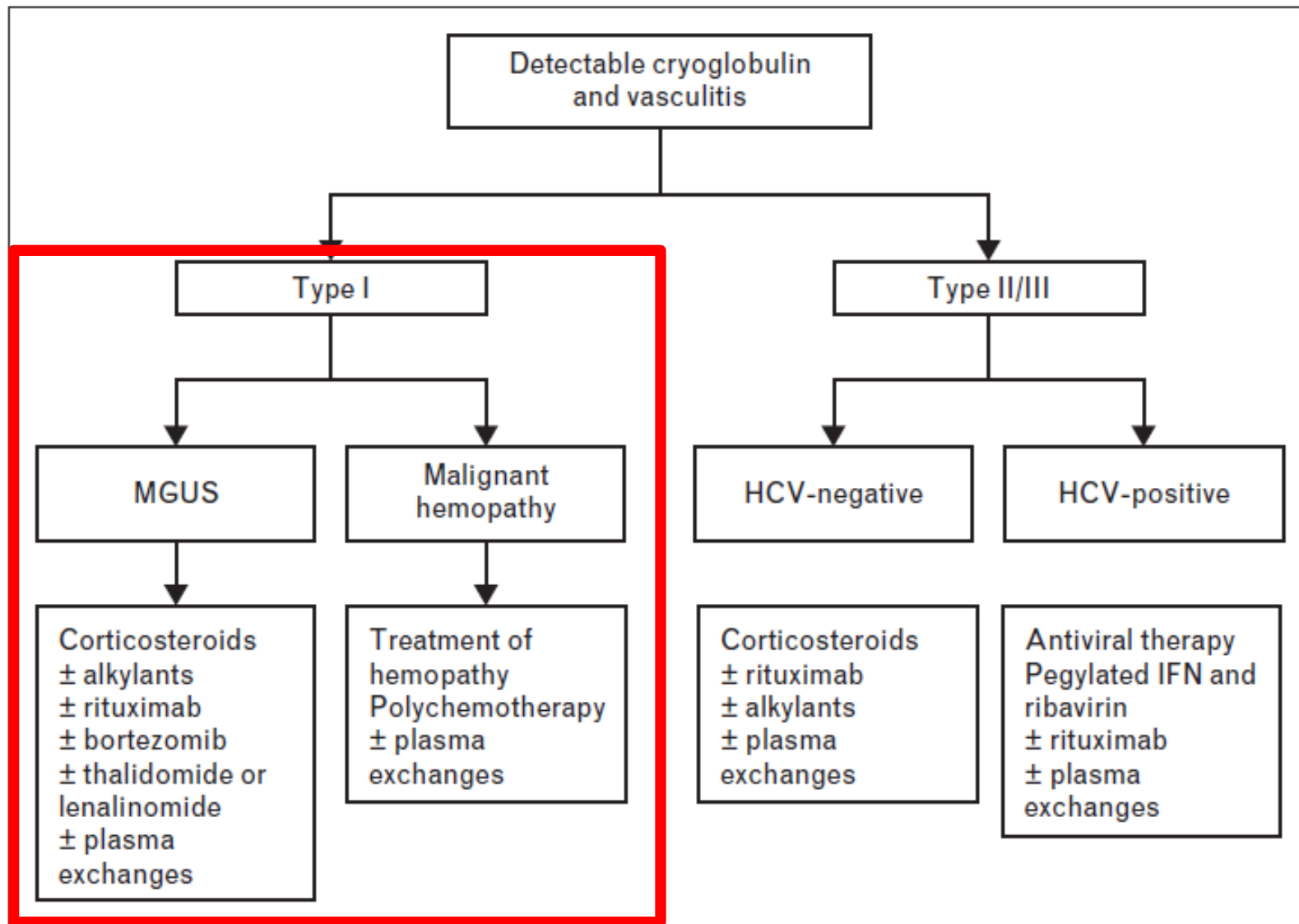


Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non liées au VHC : rituximab (anti-CD20)

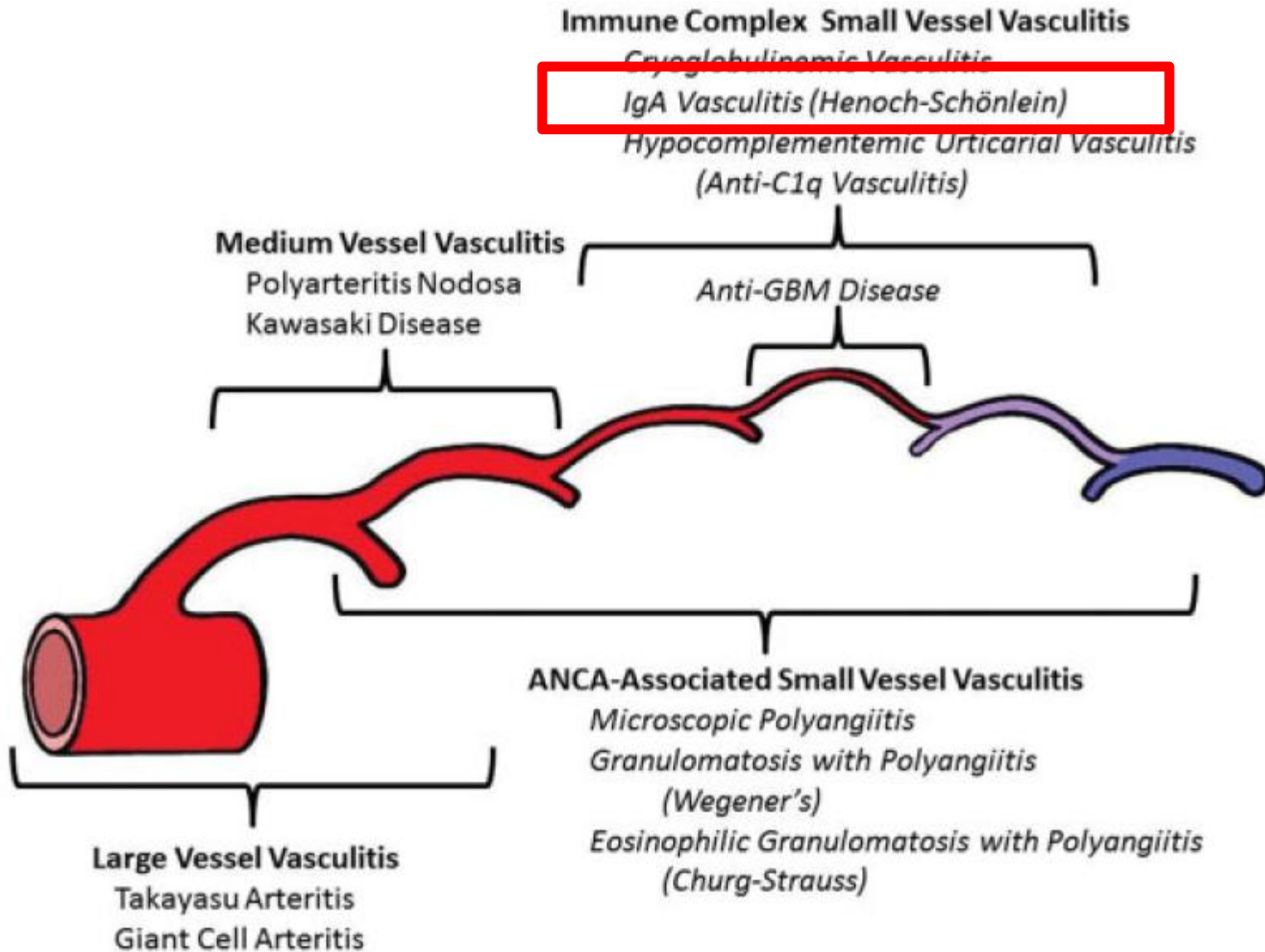
Infections sévères



Cas particuliers des vascularites cryoglobulinémiques de type I



Vascularite à IgA (Purpura rhumatoïde)



Vascularite à IgA (Purpura rhumatoïde)

- **Le repos au lit ne fait que limiter l'extension du purpura**
- **La colchicine peut être efficace dans les formes cutanées**
- **Les AINS sont contre indiqués si atteinte digestive ou rénale**
- **Néphroprotection si atteinte rénale par IEC ou ARAI pour contrôler de façon optimale TA et protéinurie**

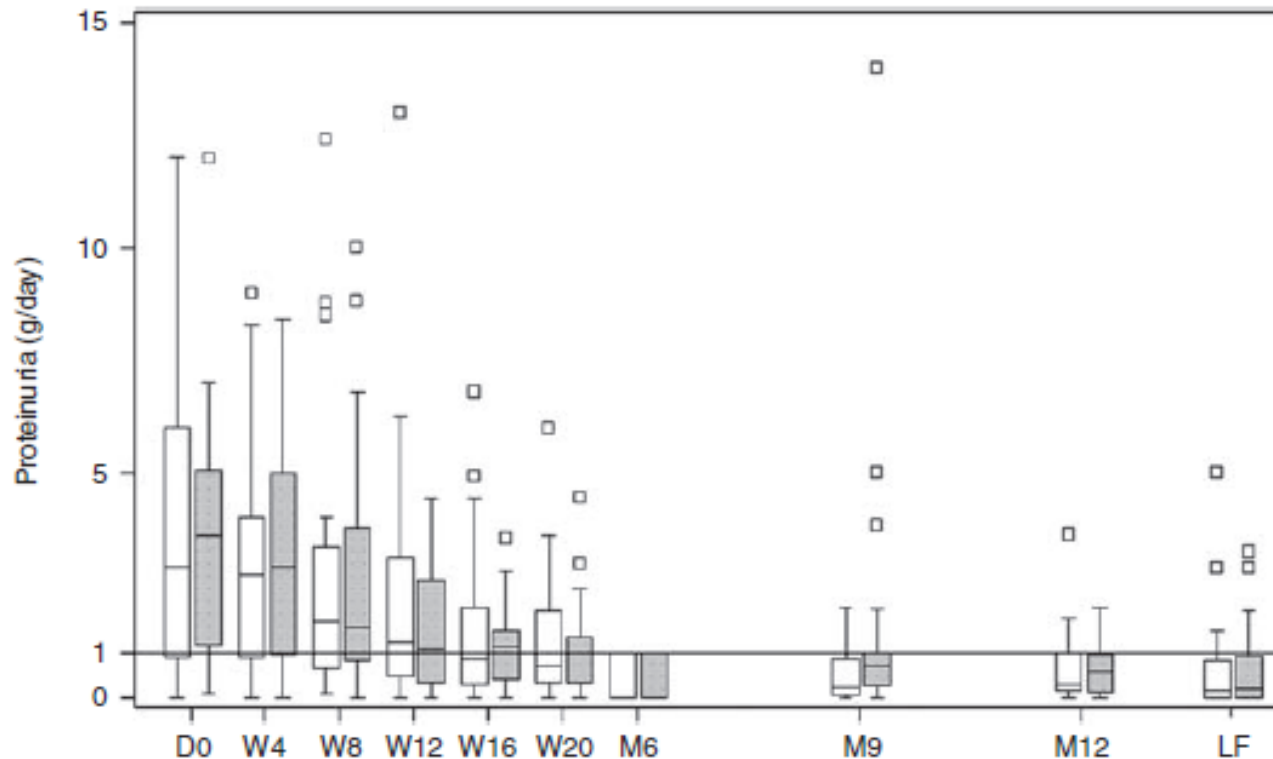
Corticoïdes dans les formes sévères

- **Efficacité des corticoïdes sur douleurs abdominales et articulaires, mais peu efficaces sur le purpura**
- **Prescrits en cas d'atteinte digestive sévère, avec surveillance médico-chirurgicale stricte**
- **Chez l'enfant, les corticoïdes ne sont pas efficaces pour prévenir le développement d'une néphropathie sévère à 6 ou 12 mois**
- **Chez l'adulte, aucune étude n'a montré le bénéfice des CS seuls ou associés aux IS pour prévenir l'évolution défavorable de la néphropathie**

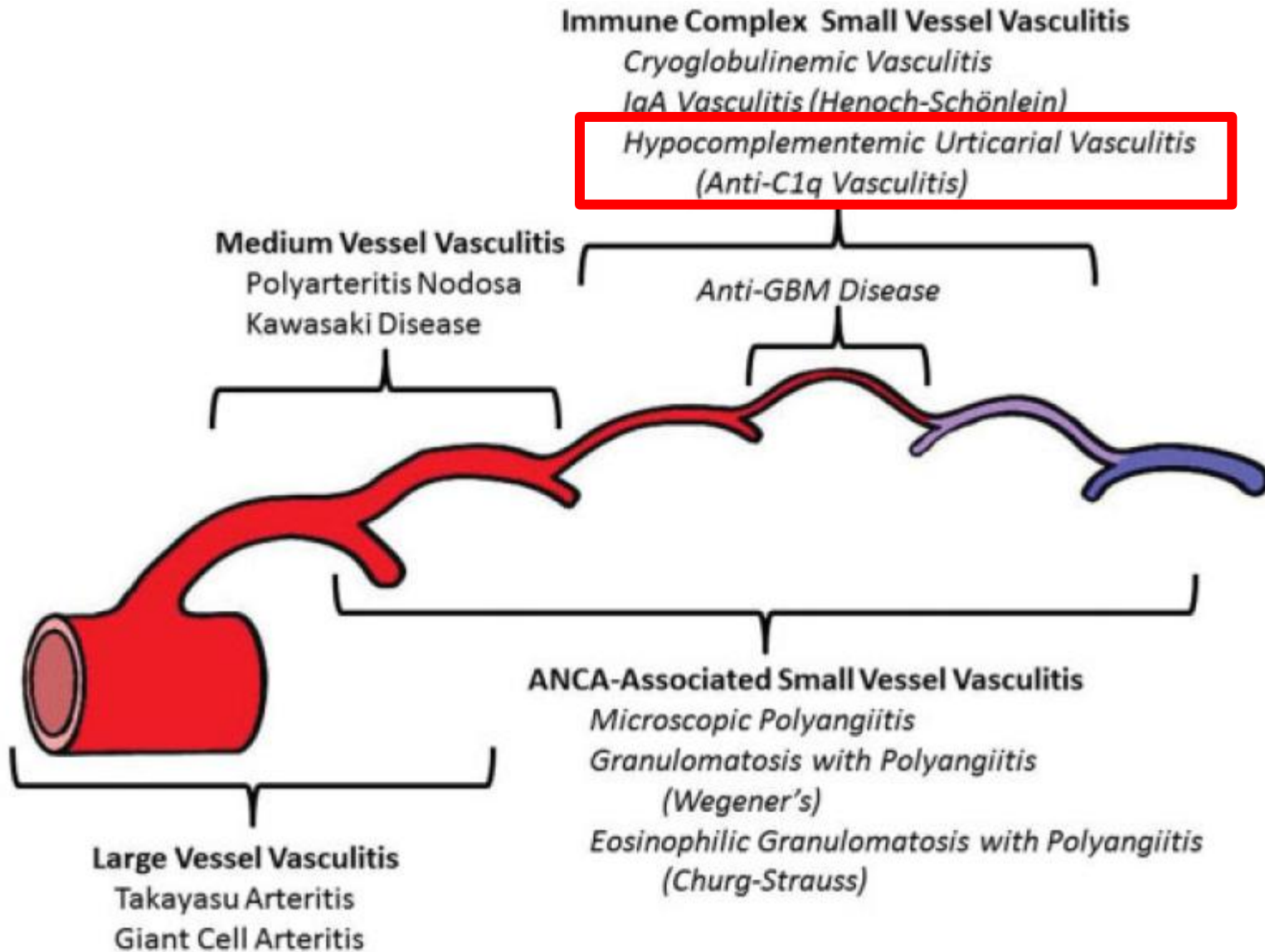
Intérêt des immunosuppresseurs chez l'adulte

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

Evangéline Pillebout¹, Corinne Alberti², Loic Guillevin³, Amel Ouslimani⁴ and Eric Thervet⁵, the CESAR study group⁶



Vascularite avec anti-C1q



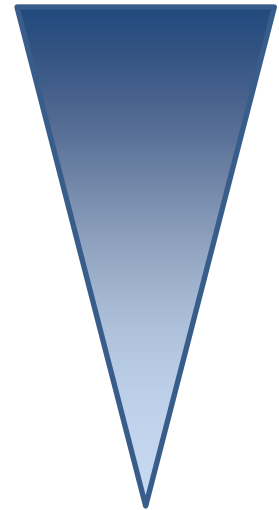
Vascularite avec anti-C1q

Criteria for diagnosis of HUVS*

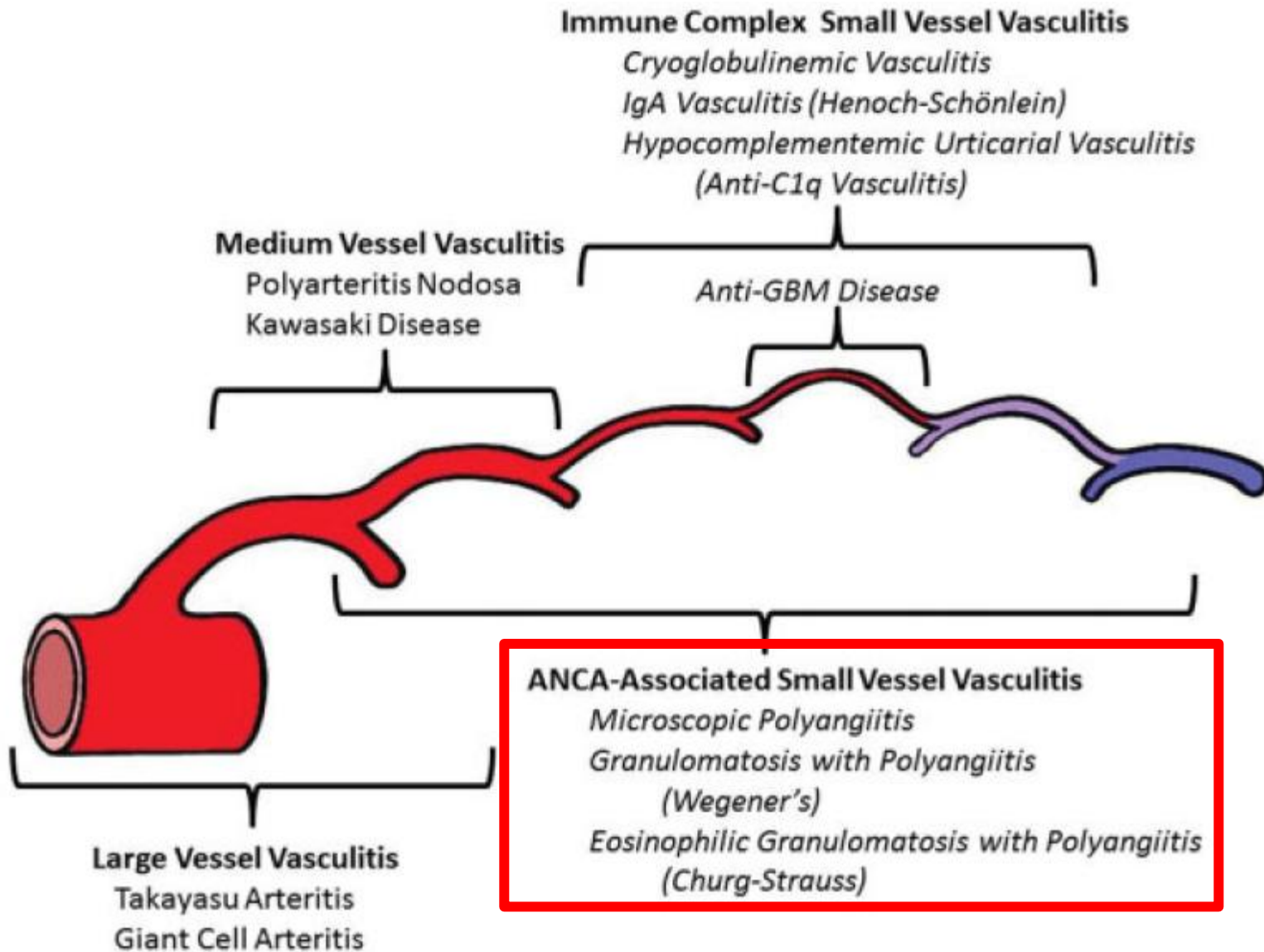
- Major criteria
 - Chronic urticarial exanthema
 - Hypocomplementemia
- Minor criteria
 - Leukocytoclastic vasculitis
 - Arthralgia and arthritis
 - Uveitis or episcleritis (or conjunctivitis)
 - Glomerulonephritis
 - Abdominal pain
 - Positive C1q antibody

Vascularite avec anti-C1q

- **Atteinte systémique fréquente (articulations, reins, tube digestif, poumons)**
- **Evolution chronique, rechutes fréquentes**
- **Traitement**
 - **Anti-histaminiques**
 - **HCQ, colchicine, dapsons (100-200 mg/j)**
 - **Corticothérapie: 0,5 à 1 mg/kg/j**
 - **MTX, azathioprine, cyclophosphamide, MMF**
 - **Rituximab ?**



Vascularites associées aux ANCA



Pronostic - Five Factor Score 2009

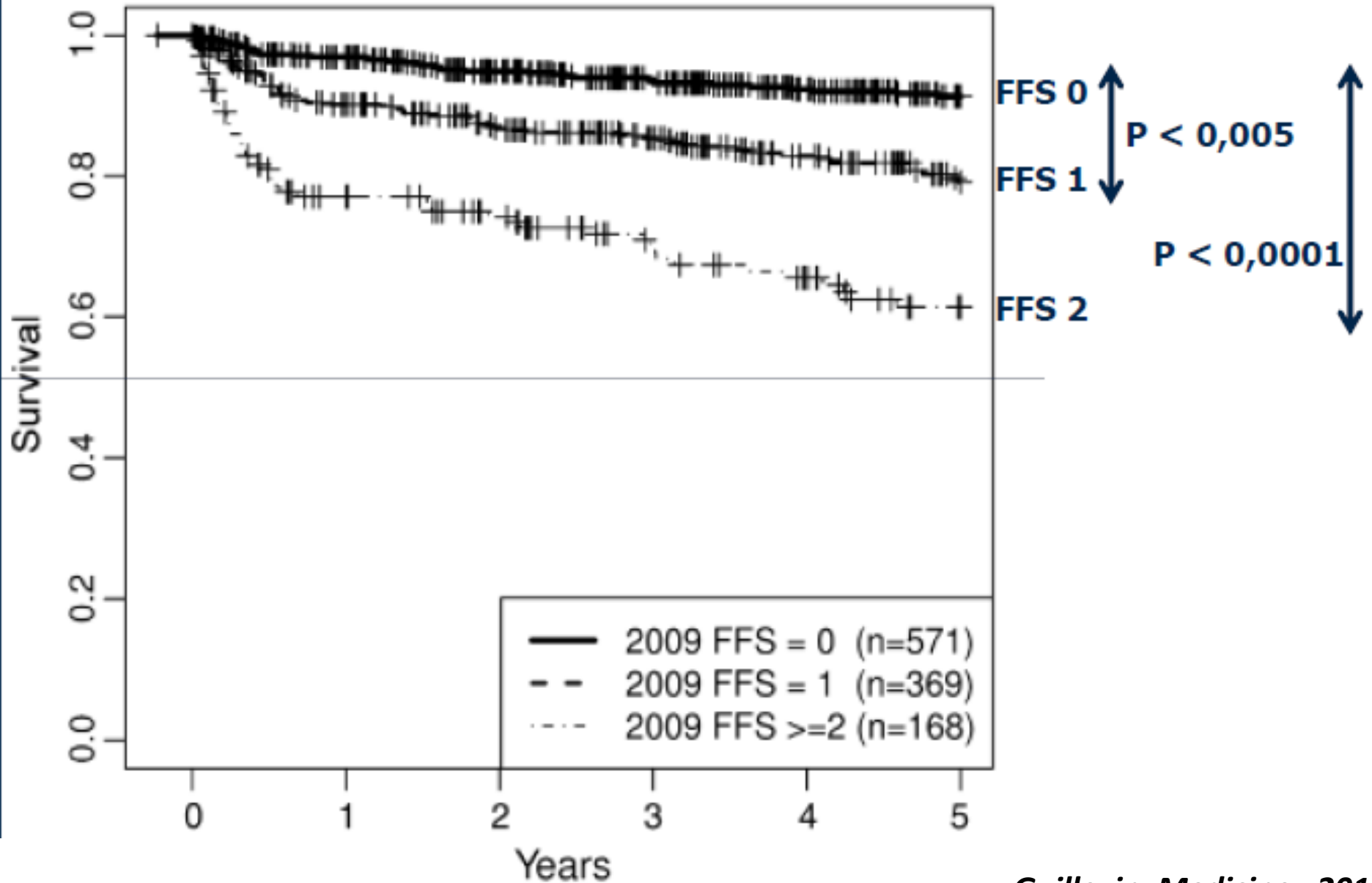
Symptômes qui aggravent le pronostic

- Age > 65 ans
- Créatininémie > 150 $\mu\text{mol/l}$
- Atteinte digestive
- Atteinte cardiaque

Symptômes qui améliorent le pronostic

- Atteinte ORL

Pronostic - Five Factor Score 2009



Traitement des vascularites ANCA-positives

	GPA MPA FFS\geq1	MPA FFS=0
INDUCTION	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j <i>± Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC x 6-9 (600-700 mg/m²) ou RTX x 4 (375 mg/m²/sem) <i>ou MTX (20-25 mg/sem)</i> <i>pour AAV non sévères</i></p>	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j</p> <p>Pas d'immunosuppresseur associé: intérêt AZA en cours d'analyse (Essai CHUSPAN2)</p>
ENTRETIEN	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois) + RTX 500 mg/6 mois > AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (20-25 mg/sem) 18-24 mois > MMF</p>	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)</p> <p>Pas d'immunosuppresseur associé: intérêt AZA en cours d'analyse (Essai CHUSPAN2)</p>

Traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)

	EGPA FFS \geq 1	EGPA FFS=0
INDUCTION	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j <i>± Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC x 6-9 (600-700 mg/m²)</p>	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j</p> <p>Pas d'immunosuppresseur associé: intérêt AZA en cours d'analyse (Essai CHUSPAN2)</p>
ENTRETIEN	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois) + AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (20-25 mg/sem) 18-24 mois</p>	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)</p> <p>Pas d'immunosuppresseur associé: intérêt AZA en cours d'analyse (Essai CHUSPAN2)</p>

Conclusions

- **Intérêt de la bonne classification des vascularites pour adapter le traitement et leur pronostic**
- **Attention au rapport bénéfice/risque**
- **Adaptation des traitements reposant sur la présence de facteurs de gravité**



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

CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
*Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte*

www.maladiesautoimmunes-cochin.org

Groupe
Français
d'Etude
des Vascularites

www.vascularites.org

