

Deux cas de vascularites systémiques difficiles

Benjamin Terrier, Bertrand Dunogué

Centre de Référence pour les Maladies AutoImmunes Systémiques Rares

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

Paris, France



Mme T., 40 ans

▪ Antécédents

- Rhino-sinusites à répétition depuis l'enfance
- G1P0 (1 IVG), non ménopausée

▪ Mode de vie

- Patiente d'origine Marocaine
- Vivant en France depuis l'âge de 4 ans



Mme T., 40 ans

- **Histoire de la maladie**
 - **Apparition en février 2011 de douleurs abdominales à type de pesanteur évoluant par poussées entrecoupées de rémission**
 - **Biologie : CRP 80 mg/l, carence martiale**
 - **Rectorragies : coloscopie retrouvant une colite ulcérée par plages avec aspect oedématié de la muqueuse**
 - **Diagnostic de maladie de Crohn, traitement 5-ASA**

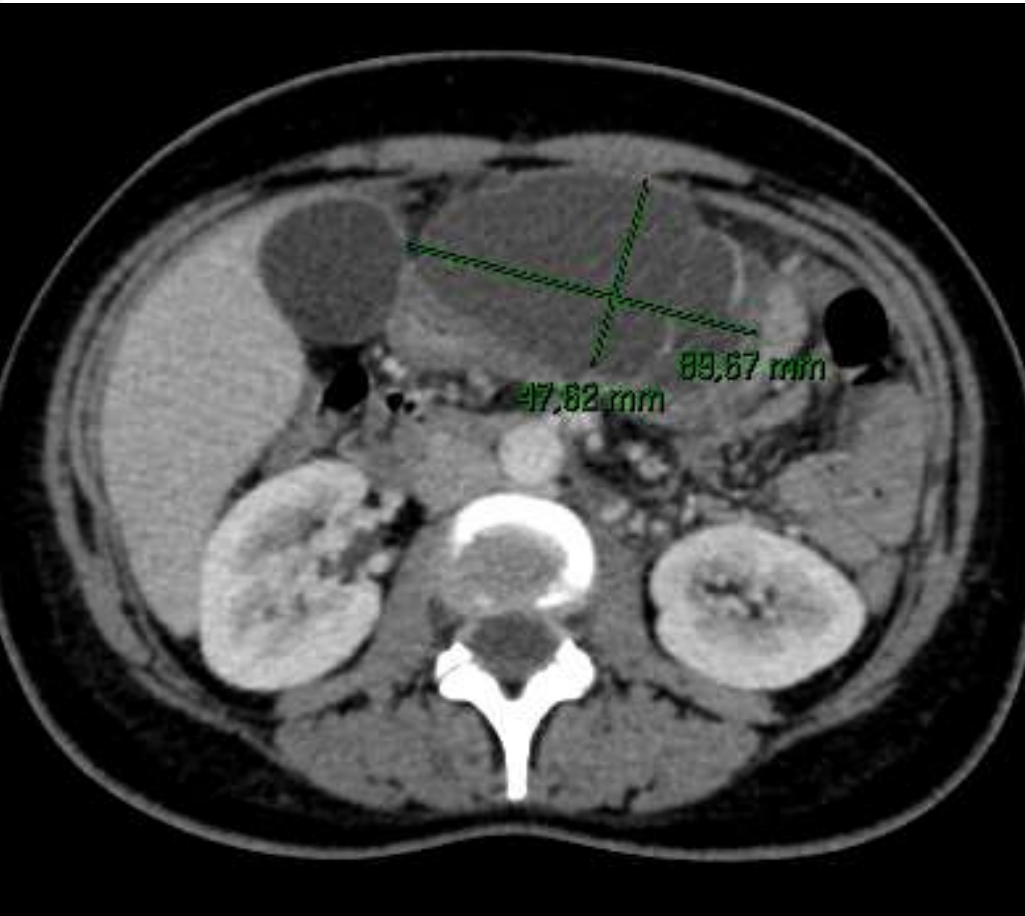


Mme T., 40 ans

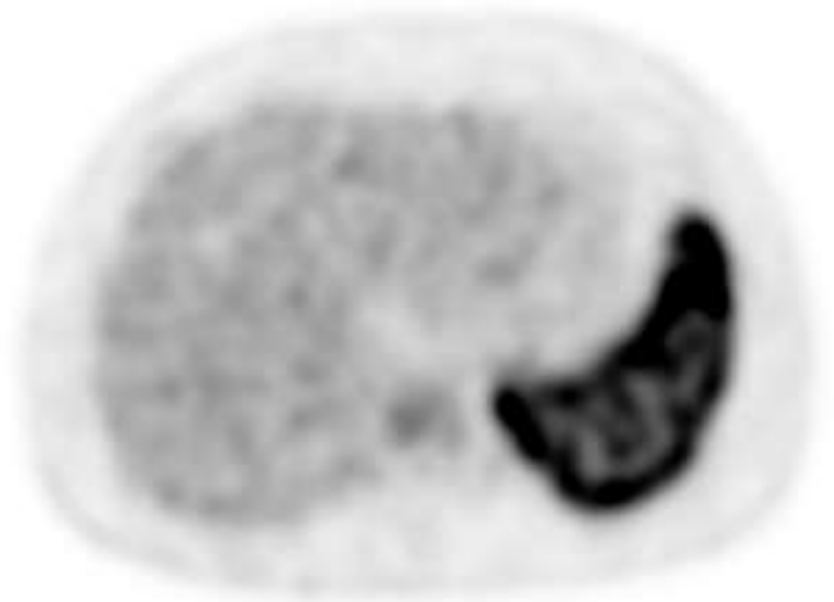
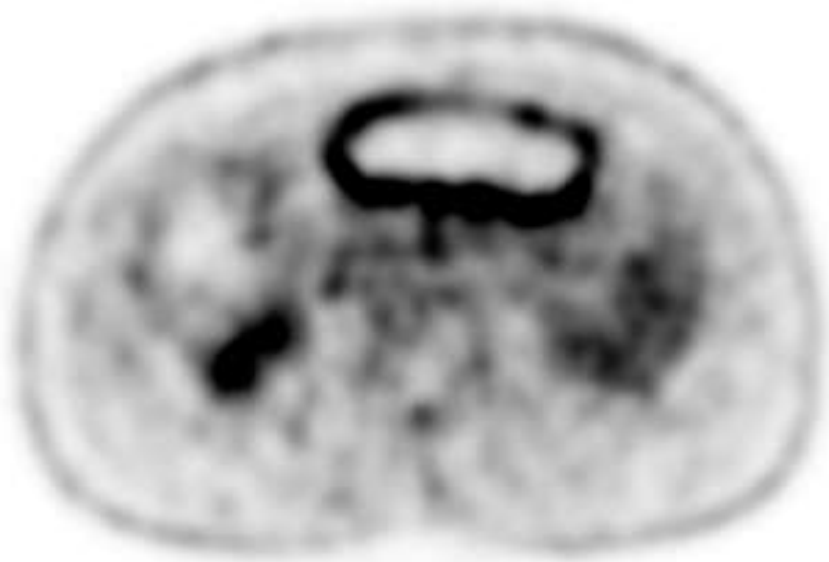
- Découverte d'une tumeur kystique de la petite courbure gastrique devant des douleurs intenses
- TDM thoraco-abdomino-pelvien :
 - Tumeur kystique de la petite courbure
 - Aspect hétérogène de la rate
 - Lésions nodulaires parenchymateuses pulmonaires d'allure infectieuse



TDM thoraco-abdomino-pelvien



Tomographie par émission de positons



Que suspectez-vous ?

A. Adénocarcinome gastrique

B. Lymphome gastrique (MALT, IPSID, ...)

C. Gastrite granulomateuse



Que suspectez-vous ?

A. Adénocarcinome gastrique

B. Lymphome gastrique (MALT, IPSID, ...)

C. Gastrite granulomateuse

Toutes les propositions sont possibles

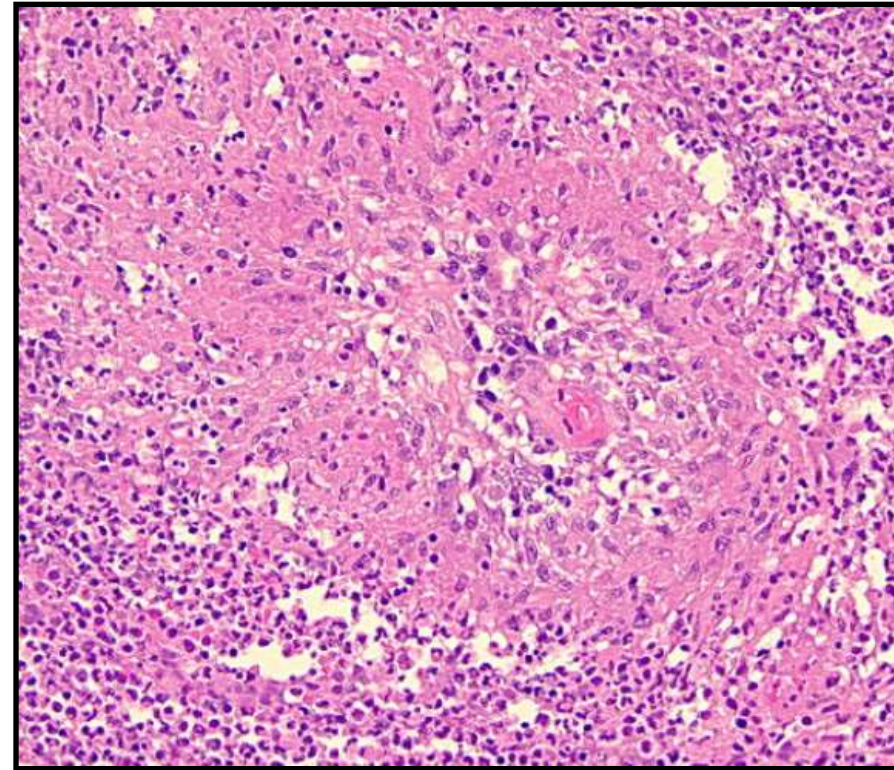
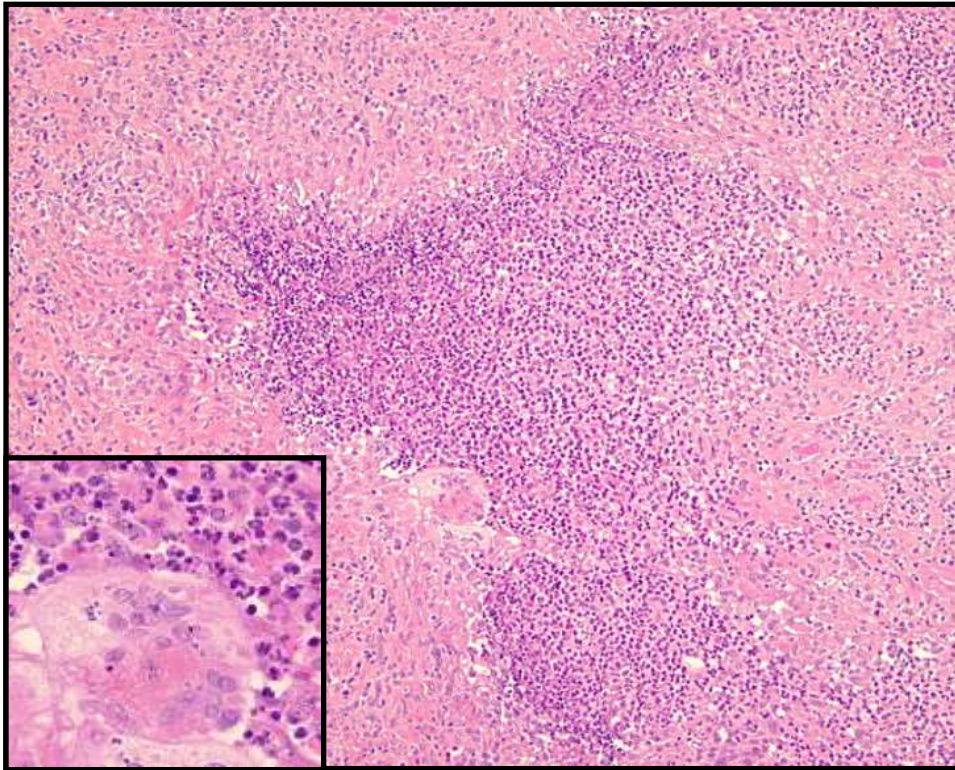


Mme T., 40 ans

- **Décision en RCP de laparotomie exploratrice pour suspicion de néoplasie/lymphome**
 - **Gastrectomie partielle**



Anatomo-pathologie



Mme T., 40 ans

- **Décision en RCP de laparotomie exploratrice pour suspicion de néoplasie/lymphome**
 - **Gastrectomie partielle**
 - **Anatomopathologie :**
 - **Granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires**
 - **Matériel nécrotique éosinophile d'aspect non caséux, avec aspect de vascularite**



Mme T., 40 ans

- ANCA négatifs
- Apparition de céphalées hémi-crâniennes
 - Consultation ORL : pas de lésion visible, pas de polype
 - TDM cérébral: normal
 - TDM sinus : sinusite éthmoïdale et frontale, pneumatisation normale des sinus maxillaires
 - TDM thorax : disparition des lésions pulmonaires



Quel diagnostic retenez-vous ?

- A. Gastrite granulomateuse satellite d'une maladie de Crohn
- B. Tuberculose gastrique
- C. Granulomatose avec polyangéite (Wegener)



Quel diagnostic retenez-vous ?

- A. Gastrite granulomateuse satellite d'une maladie de Crohn
- B. Tuberculose gastrique
- C. Granulomatose avec polyangéite (Wegener)**



Mme T., 40 ans

***Diagnostic de granulomatose avec
polyangéite ANCA négative
(anciennement maladie de Wegener)***

- Sinusite frontale et éthmoïdale
- Angéite nécrosante granulomateuse
- Sédiment urinaire normale
- Pas d'anomalie parenchymateuse pulmonaire



MICI et vascularites associées aux ANCA

**Maladie de Crohn
Granulomatose avec
polyangéite**

**Rectocolite hémorragique
Granulomatose éosinophilique
avec polyangéite**



Réponse Th1



Réponse Th2



Quel traitement proposez-vous ?

A. Méthotrexate 20-25 mg/semaine

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

**C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines**



Quel traitement proposez-vous ?

A. Méthotrexate 20-25 mg/semaine

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines



Traitement par rituximab et GPA

En 1^{re} intention, le rituximab peut être prescrit, au même titre que le cyclophosphamide, en traitement d'induction de la rémission de certaines formes de GPA et de PAM. Le rituximab doit être prescrit de manière préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans (consensus d'experts).

Charles, Presse Med, 2013



Mme T., 40 ans

- **Traitement d'induction par rituximab 375 mg/m²/semaine x 4**
- **Traitement d'entretien par rituximab (protocole MAINRITSAN2) à partir de mai 2013**



Mme T., 40 ans

- **Traitement d'induction par rituximab 375 mg/m²/semaine x 4**
- **Traitement d'entretien par rituximab (protocole MAINRITSAN2) à partir de mai 2013**
- **Septembre 2013 : récurrence de céphalées, anosmie, œdème palpébral**



Mme T., 40 ans

- **IRM orbitaire :**
 - Sinusite éthmoïdale bilatérale
 - Extension à la graisse intra-orbitaire avec atteinte des muscles oculo-moteurs
 - Pachyméningite au niveau de la base du crâne
 - Englobement des bulbes olfactifs

- **Diagnostic de rechute ORL et méningée de la GPA**



Quel est votre choix thérapeutique ?

A. Méthotrexate 20-25 mg/semaine

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

**C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines +
protection ovarienne par analogues de la LH-
RH**



Quel est votre choix thérapeutique ?

A. Méthotrexate 20-25 mg/semaine

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines +
protection ovarienne par analogues de la LH-
RH



Traitement par rituximab et GPA

Le groupe d'experts souligne que les situations non étudiées dans les essais thérapeutiques ne permettent pas non plus de les considérer comme étant des contre-indications au traitement par rituximab. Le rituximab ne peut pas non plus être recommandé en première intention dans les formes ne nécessitant habituellement pas de cydophosphamide, ainsi que chez les patient ayant des manifestations granulomateuses au premier plan (granulomatoses ORL isolées, sténoses trachéales ou bronchiques, tumeur orbitaire, ou pachyméningite) menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.

Charles, Presse Med, 2013



Mme T., 40 ans

- Rémission sous traitement par cyclophosphamide
- Récidive de la pesanteur abdominale et des diarrhées glairo-sanglantes
 - Maladie de Crohn ?
 - Evolution favorable après reprise du 5-ASA



Deux cas de vascularites systémiques difficiles

Benjamin Terrier, Bertrand Dunogué

Centre de Référence pour les Maladies AutoImmunes Systémiques Rares

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

Paris, France



Mme L., 53 ans

- **Adressée pour prise en charge**
 - **Douleurs neurogènes des 2 membres inférieurs d'installation récente**
 - **Lésions ischémiques des orteils non nécrotiques**



Mme L., 53 ans

1. Lupus érythémateux systémique diagnostiqué en 1978

- Arthralgies
- Erythème en vespertilio
- Péricardite
- Syndrome de Raynaud
- AAN positifs, anti-ADN positifs en ELISA

→ AINS + Prednisone 10 mg/j au long cours + Hydroxychloroquine + Azathioprine



Mme L., 53 ans

2. Occlusion artère cubitale droite en 1997

→ AVK, vasodilatateurs artériels



Mme L., 53 ans

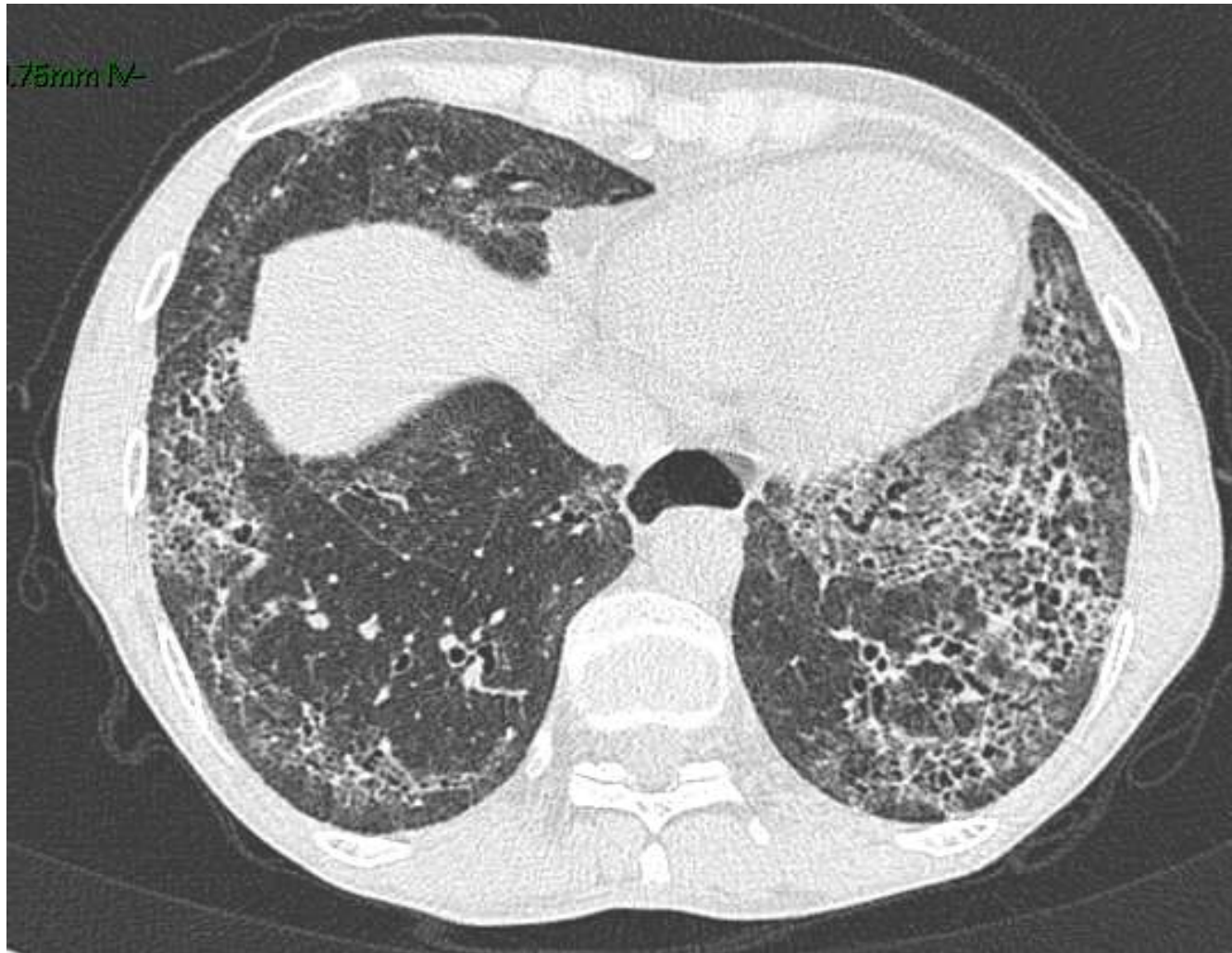
3. Sclérodermie systémique diagnostiquée en 2001 :

- Sclérodactylie + télangiectasies
- Syndrome de Raynaud + ulcérations digitales
- Dysphagie sur reflux gastro-œsophagien
- Pneumopathie infiltrante diffuse, fibrosante
- AAN positifs, anti-Scl70 et anti-centromères négatifs
- Pseudo-obstruction intestinale chronique

→ Inhibiteurs calciques + IPP + sandostatine + inhibiteur des récepteurs de l'endothéline



TDM thoracique coupes fines



Mme L., 53 ans

- **Cliniquement à l'arrivée**
 - BU : 3+ de sang, 2+ de protéines – TA 121/72 mmHg
 - ROT rotuliens présents, achilléen gauche diminué
 - Paresthésies douloureuses des 2 pieds, prédominant à gauche
 - Déficit moteur JA/RGO/RCO à 4/5 à droite, 3/5 à gauche
 - Lésions livédoïdes non nécrotiques des orteils
 - Pouls distaux perçus
 - Rodnan à 8/51
 - Articulations sèches et indolores



Mme L., 53 ans

▪ Biologiquement

- NFS : anémie à 10,8 g/dL, plaquettes 157000/mm³
- Schizocytes absents
- Créatininémie 111 µmol/L
- CRP 66 mg/L
- AAN positifs à 2560, moucheté
- Anti-ADN positifs en Elisa
- C3, C4, CH50 normal



Que suspectez-vous ?

- A. Crise rénale sclérodermique normotensive favorisée par le corticothérapie prolongée
- B. Poussée rénale, neurologique périphérique et cutanée de LES \pm SAPL
- C. Vascularite nécrosante



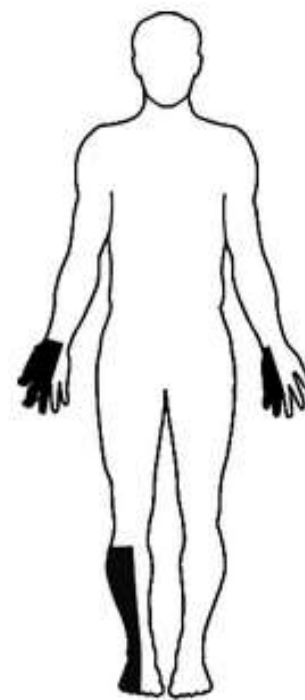
Que suspectez-vous ?

- A. Crise rénale sclérodermique normotensive favorisée par le corticothérapie prolongée
- B. Poussée rénale, neurologique périphérique et cutanée de LES \pm SAPL
- C. **Vascularite nécrosante**



Suspicion de vascularite nécrosante

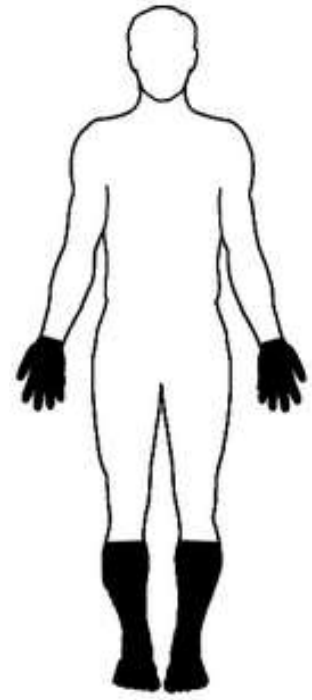
- Mononeuropathie multiple +++
- Atteinte asymétrique, douloureuse, installation brutale
- SPE, SPI > Radial, ulnaire > Médian
- Œdème segmentaire distale, lésions purpriques ou livédoïdes



Mononeuritis
multiplex

90%

>>



Distal symmetric
polyneuropathy

10%



Mme L., 53 ans

- **EMG :**
 - **Mononeuropathie multiple, sensitivo-motrice**
 - **Atteinte SPE bilatérale + SPI gauche**



Quel type de vascularite suspectez-vous?

A. Périartérite noueuse

B. Vascularite cryoglobulinémique

C. Vascularite associée aux ANCA



Quel type de vascularite suspectez-vous?

A. Périartérite noueuse

B. Vascularite cryoglobulinémique

C. Vascularite associée aux ANCA



Mme L., 53 ans

- **EMG :**
 - Mononeuropathie multiple, sensitivo-motrice
 - Atteinte SPE bilatérale + SPI gauche
- **Bilan immunologique :**
 - Cryoglobuline négative
 - ANCA anti-MPO positifs à 116 UI/mL
- **Biopsie musculaire :**
 - Vascularite nécrosante des vaisseaux de petits et moyen calibre



Mme L., 53 ans

Diagnostic de polyangéite microscopique avec ANCA anti-MPO

- Mononeuropathie multiple
- Probable atteinte rénale
- Anti-MPO positifs
- Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre



Sclérodermie et vascularites

Systemic Vasculitis During the Course of Systemic Sclerosis

Report of 12 Cases and Review of the Literature

Thomas Quéméneur, MD, Luc Mouthon, MD, PhD, Patrice Cacoub, MD, PhD, Olivier Meyer, MD, Ulrique Michon-Pasturel, MD, Philippe Vanhille, MD, Pierre-Yves Hatron, MD, Loïc Guillevin, MD, and Eric Hachulla, MD, PhD

12 patients avec vascularite systémique et SSc

- ***9 patients avec vascularite associée aux ANCA***
- ***3 patients avec cryoglobulinémie mixte***

Quemeneur, Medicine, 2013



Sclérodermie et vascularites

	Present Report	Literature Review	Total
n	9	42	51
Sex ratio (F/M)	9/0	33/9	42/9
Characteristics of SSc			
Mean age at first manifestations of SSc, yr	48.7	NR	
Mean age at diagnosis of SSc, yr	53.1	51.5	51.8
Subtype (diffuse/limited)	0/9	12/27	12/36
Manifestations of SSc			
History of digital ulceration	4/9	5/42	17.6%
Pulmonary hypertension	1/9	1/42	3.9%
Interstitial lung disease	8/9	26/42	66.7%
Esophageal involvement	7/9	22/42	56.9%
ANA			
Anti-centromere	1/9	8/42	17.6%
Anti-Scl-70	5/9	25/42	58.8%
Other	1/9	5/42	11.8%
Treatment for SSc before AASV diagnosis			
Corticosteroids	2/9	9/42	21.6%
Methotrexate	0/9	1/42	2 %
Cyclophosphamide	1/9	2/42	5.9%
D-penicillamine	2/9	13/42	29.4%
Other	1/9	7/42	15.7%

Quemeneur, Medicine, 2013



Sclérodermie et vascularites

	Present Report	Literature Review	Total
n	9	42	51
Age at diagnosis of AASV, yr	60.2	59	59.2
Delay between diagnosis of SSc and AASV (yr)	7.1	8.6	8.3
Histologically confirmed	9/9	38/42	92.1%
Type MPA/RLV/other	7/2/0	24/17/1	31/19/1
ANCA			
p-ANCA	6/7	35/35	41/42
anti-MPO	8/9	38/39	46/48
Manifestations of AASV			
Renal	3/9	36/42	76.5%
Pulmonary	0/9	15/42	29.4%
Neurologic	6/9	2/42	15.7%
Cutaneous	5/9	7/42	23.5%
Other	3/9	6/42	17.6%
FFS>1	3/9	38/42	80.4%
Treatment for AASV			
Corticosteroids	9/9	33/42	82.4%
Cyclophosphamide	6/9	29/42	68.6%
Other	3/9	4/42	13.7%

VAA

PAM : n=7

Vascularite limitée
au rein : n=2

Quemeneur, Medicine, 2013



Quel traitement proposez-vous ?

A. Méthotrexate 20-25 mg/semaine

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

**C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines**



Quel traitement proposez-vous ?

A. Méthotrexate 20-25 mg/semaine

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines



Quelle est votre attitude concernant la corticothérapie dans ce contexte ?

- A. Introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à visée « préventive » de la CRS
- B. Augmentation de la prednisonne à 1 mg/kg/j suivie d'une décroissance rapide
- C. Maintien d'une corticothérapie ne dépassant pas 10 mg/j de prednisonne



Quelle est votre attitude concernant la corticothérapie dans ce contexte ?

- A. Introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à visée « préventive » de la CRS
- B. Augmentation de la prednisone à 1 mg/kg/j suivie d'une décroissance rapide**
- C. Maintien d'une corticothérapie ne dépassant pas 10 mg/j de prednisone



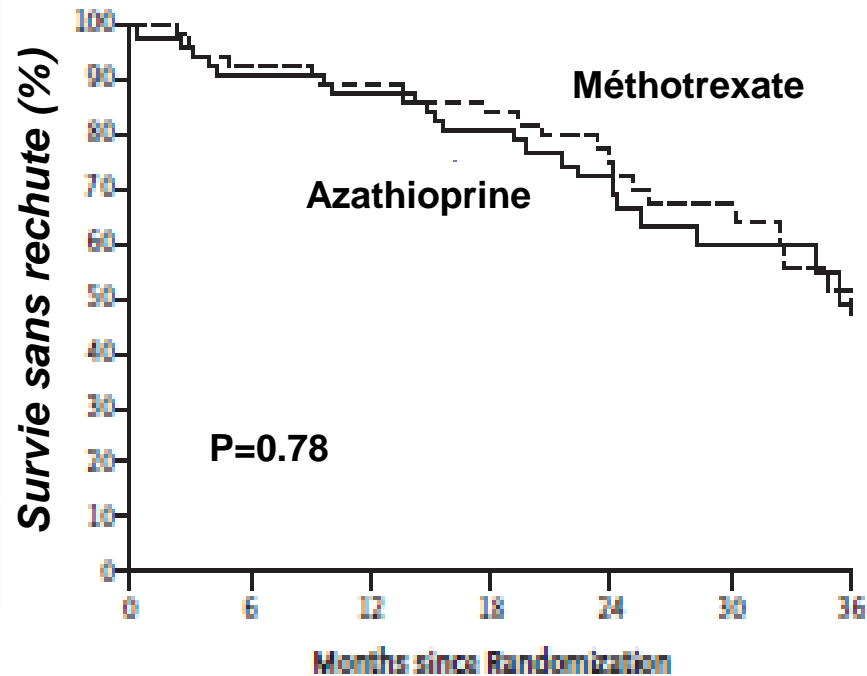
Mme L., 53 ans

- **Traitement d'induction par Endoxan x 6 bolus**
- **Réalisation de 7 échanges plasmatiques**
- **Traitement d'entretien par mycophenolate mofétil**

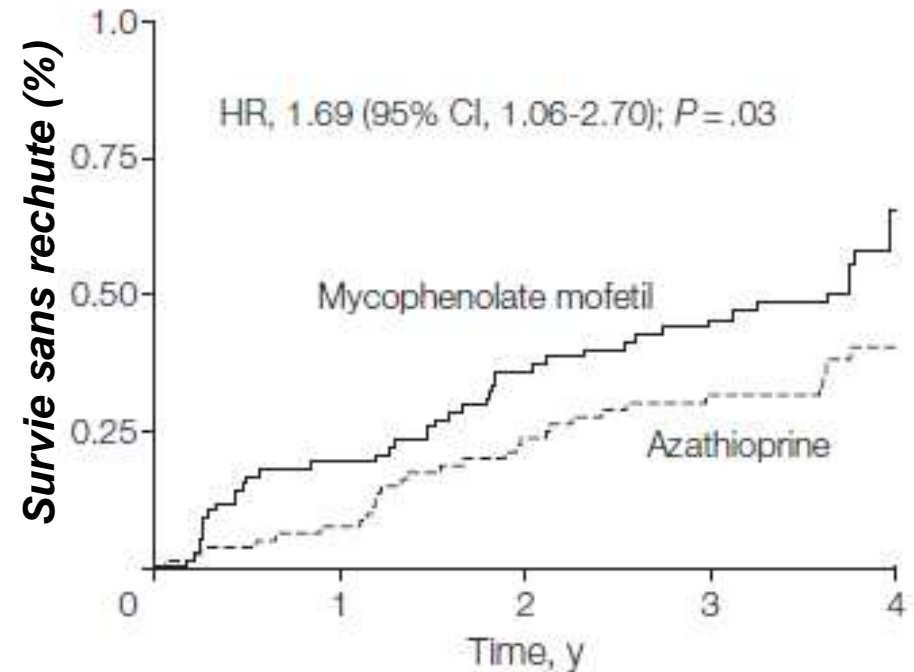


Traitement d'entretien et VAA

Equivalence entre AZA et MTX



Supériorité de AZA sur MMF



Pagnoux, NEJM, 2008

Jayne, JAMA, 2010



Mme L., 53 ans

- **Hospitalisation à M34 de la poussée initiale de vascularite pour rechute**
 - **Arthralgies inflammatoires**
 - **Lésions cutanées livédoïdes**
 - **Recrudescence des paresthésies douloureuses des pieds sans déficit moteur**
 - **Syndrome inflammatoire biologique**



Quel est votre choix thérapeutique ?

A. Immunoglobulines intra-veineuses

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

**C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines**



Quel est votre choix thérapeutique ?

A. Immunoglobulines intra-veineuses

B. Rituximab 375 mg/m²/semaine x 4

C. Cyclophosphamide 600 mg/m² J1, J15, J28
puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines



Traitement de la rechute et VAA

Equivalence entre RTX et CYC en induction

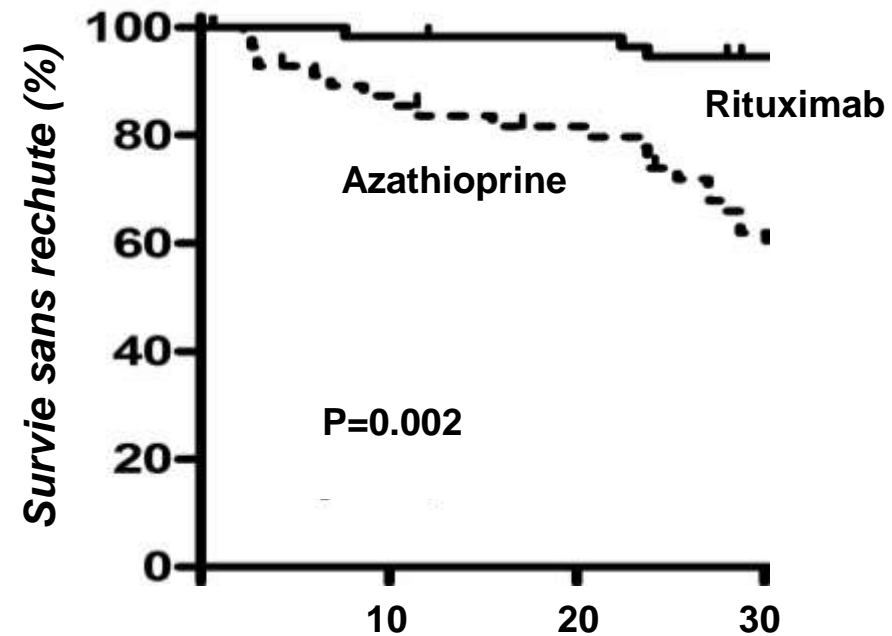
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lourdes P. Sejismundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzenkamp, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina A. Keogh, M.D., Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., and Ulrich Specks, M.D., for the RAVE-ITN Research Group*

Supériorité de RTX sur AZA en entretien



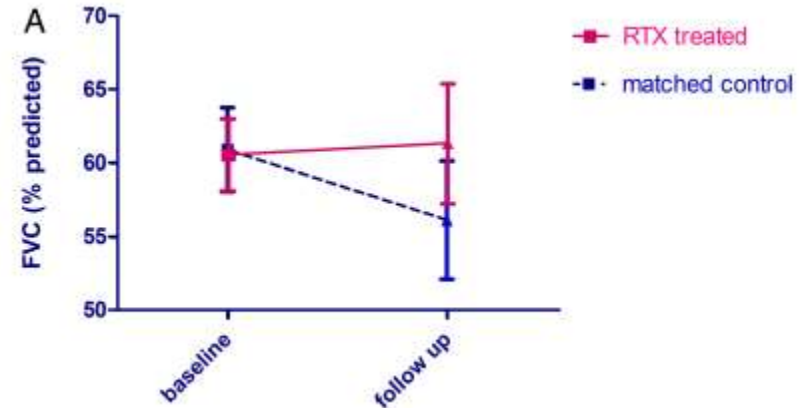
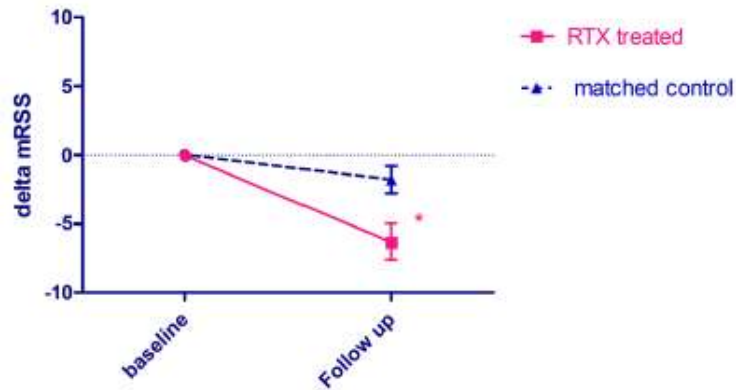
Stone, NEJM, 2010

Guillevin, ACR Congress, 2012

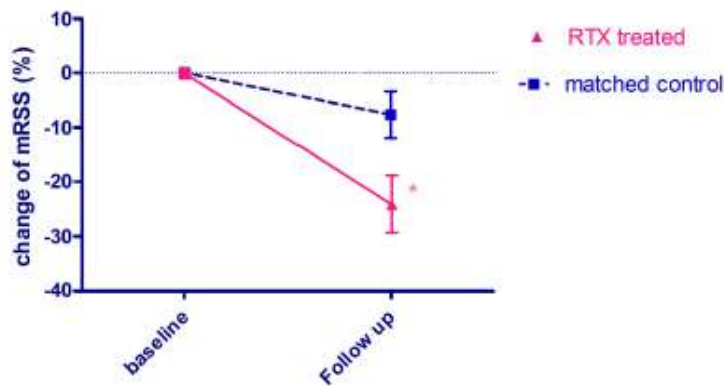


Rituximab et sclérodermie

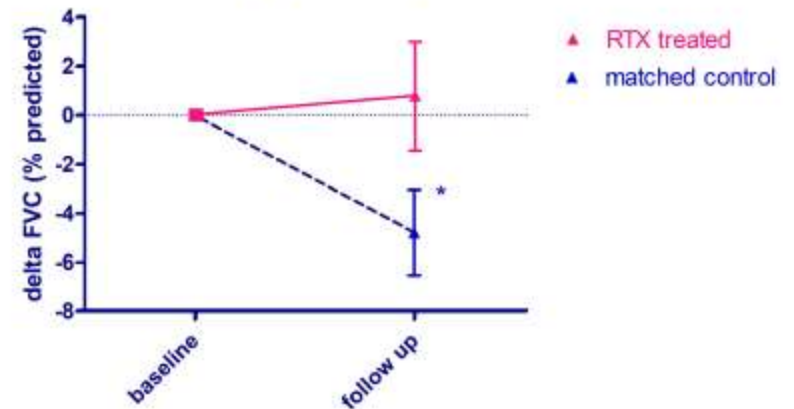
Absolute change of mRSS



Percental change of mRSS



B Absolute change of FVC (% predicted)



Jordan, Ann Rheum Dis, 2014



Conclusion

- **Présentation parfois très atypique des vascularites associées aux ANCA**
- **Association possible avec d'autres maladies inflammatoires et/ou autoimmunes**
- **Adaptation de la prise en charge thérapeutique selon le terrain**





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

CENTRE DE RÉFÉRENCE 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



Rencontres en Immunologie et Immunothérapie Pratiques