

VASCULARITES VIRALES



Loïc Guillevin
Hôpital Cochin, Paris

French
Vasculitis
Study
Group

www.vascularite.com

INFECTIONS

- ❑ HbV-associated PAN
 - ❑ Highest incidence in Alaska eskimo population 77/1000000
 - ❑ Fall in France since vaccination
- ❑ HCV mixed cryoglobulinemia
 - ❑ 500 000 HCV+ patients in France

INFECTIONS

- ❑ Parvovirus B 19
 - ❑ anecdotes in necrotizing vasculitis
 - ❑ not found in GCA
- ❑ HIV
 - ❑ rare but convincing case reports
- ❑ EBV: rare

***PERIARTERITE
NOUEUSE***

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

HEPATITIS B VIRUS

- DNA virus, Dane particle, 42 nm
- proteins and lipids envelope with HBS Ag (protein S, pre-S2 protein, pre S1 protein)
- the core: 27 nm, HBc and Hbe, comprising a double-strand DNA and DNA polymerase (reverse transcriptase activity)

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

HEPATITIS B VIRUS

- responsible for viral hepatitis
- cirrhosis, liver carcinoma
- transmitted by blood, sexual contacts, saliva
- 0.1 - 0.2% in the US and in Northern-Europe
- 1 - 3% in Southern Europe, Japan, South-America, Russia
- 15% in Africa (tropical part) , Asia

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

HEPATITIS B VIRUS IN PAN

- A high mutation rate
- A higher replication level than in chronic hepatitis
- No universal mutation
- Generates more immune complex

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

HISTORY

- 1970 Trepo described the first case of HBV-PAN. *Presse Med*, 78, 1575
- 1971 Prince and Trepo showed the responsibility of immune complex. *Lancet*, 7713, 1305
- 1988 Guillevin and Trepo: treatment with vidarabin and plasmapheresis. *Presse Med*, 17, 1522

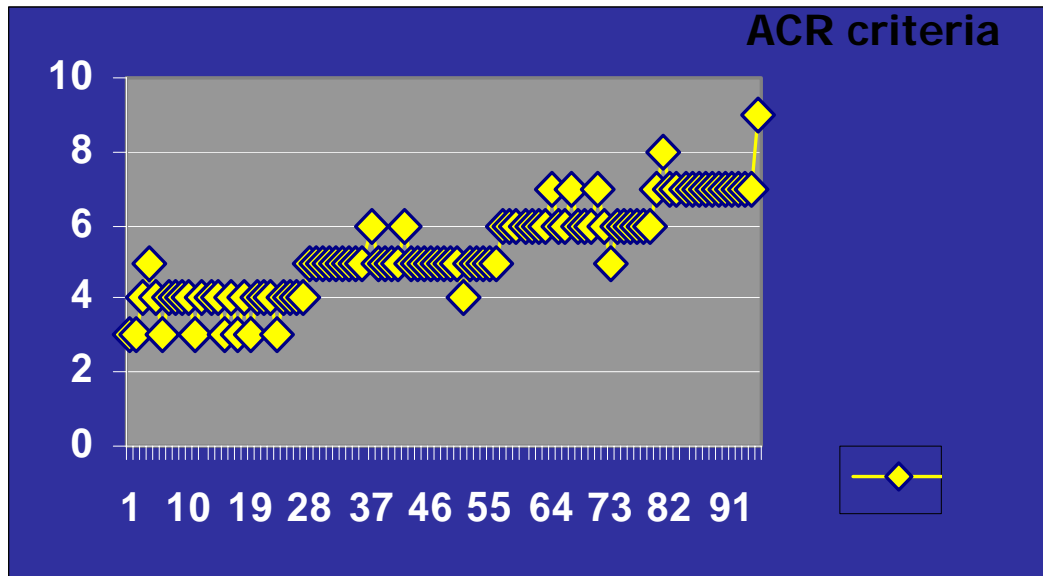
DEMOGRAPHY AND CLINICAL CHARACTERISTICS

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

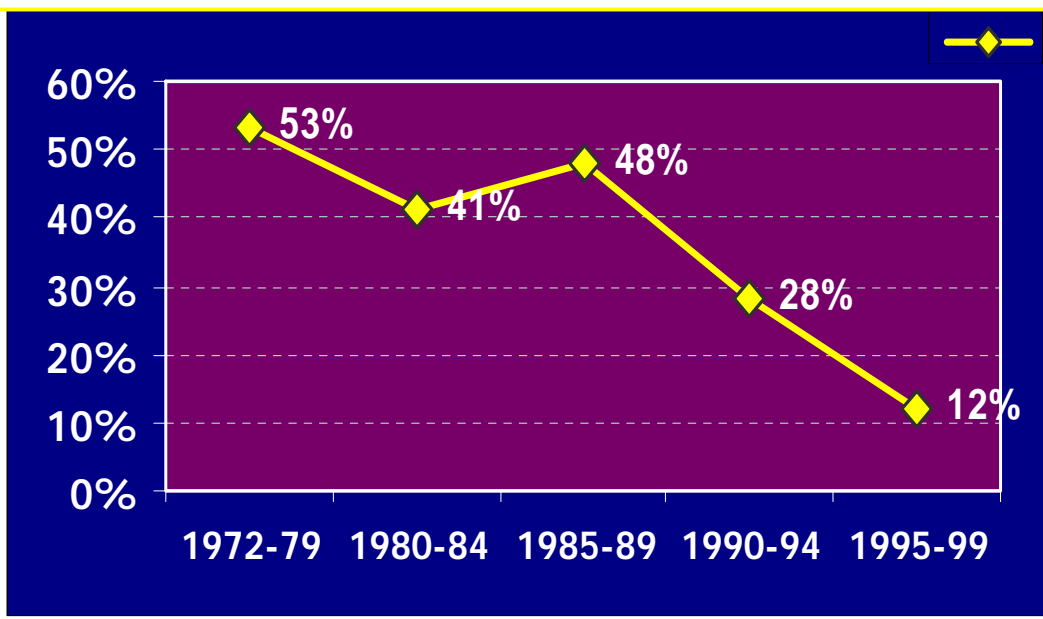
DEMOGRAPHY

- 95 patients
- 61 men, 34 women
- mean age: 51.2 +/- 17.3 yr
- 93 caucasian, 2 coloured
- 1 lives in french Antillas
- 1 lived in Africa

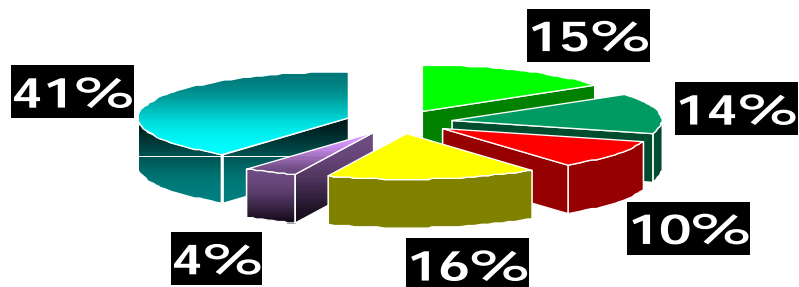
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



FREQUENCY OF HBV-RELATED PAN: 1972 - 1999



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



■ SEXUAL ■ IV DRUGS ■ TRANSFUSION
■ SURGERY ? ■ OTHERS ? ■ UNKNOWN

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

CONTAMINATION

- *Identified in 37/95 patients*
- sexual contamination: 14
 - heterosexual: 9
 - homosexual: 5
- IV drug abuse: 13
- transfusion: 10
- *Suspected in 19*
 - surgery: 15
 - miscellaneous: 4

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

INCUBATION

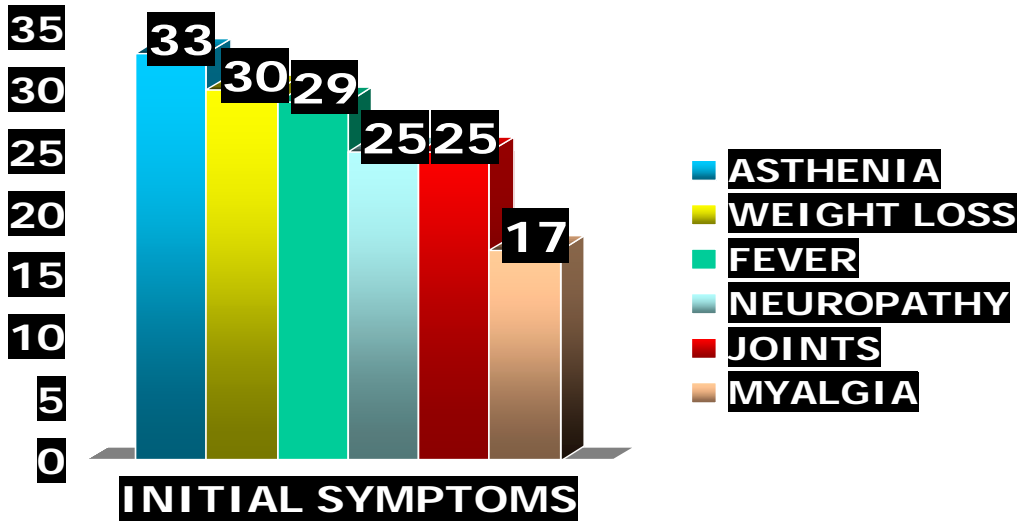
- ***Time between infection and PAN***
 - 405 +/- 519 days
 - in 7/10 patients, the interval was less than 1 year
- ***Hepatitis was identified in 37 patients***
 - in 5 patients PAN occurred at the time or immediately after hepatitis

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

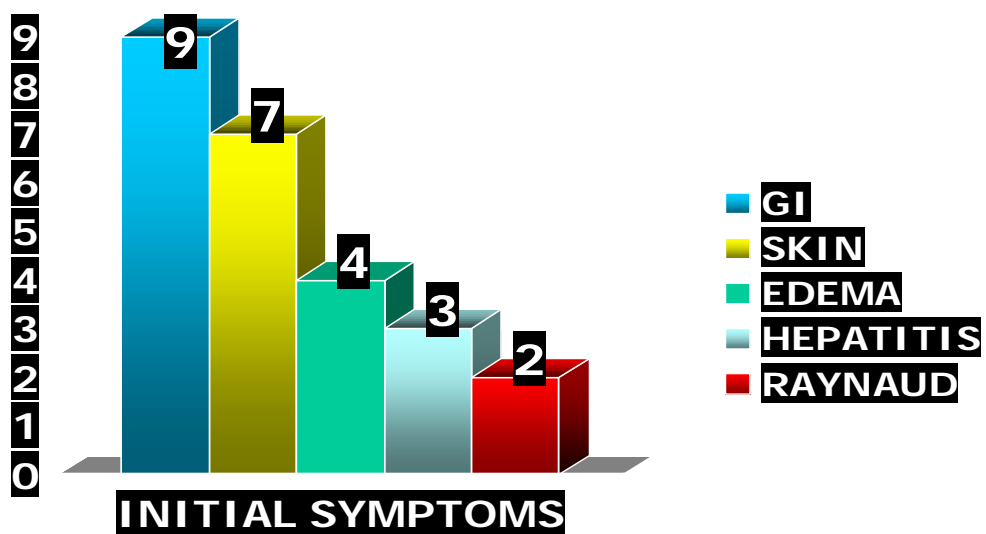
CO INFECTION

- ***HCV***
 - 4 patients
- ***HIV***
 - no patient at the time of PAN.
 - Two patients were infected later

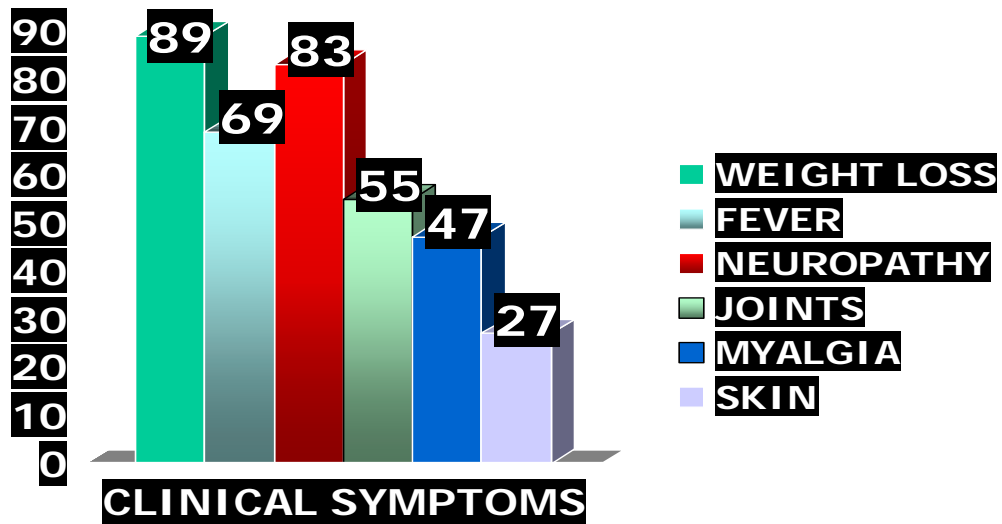
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



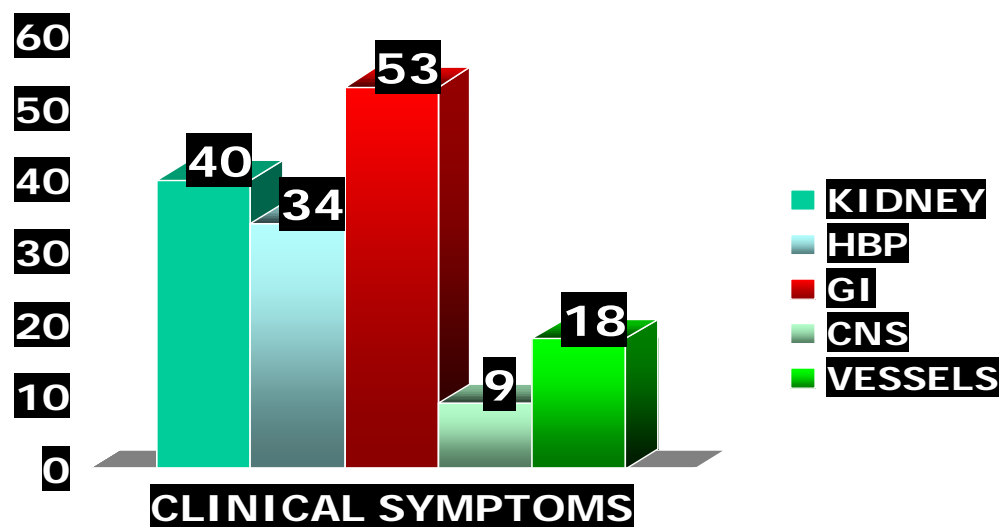
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

LABORATORY INVESTIGATIONS

- *Transaminases*
 - normal in 39 patients
 - x 1 - 5, in 49 patients
 - x 6 - 20, in 6 patients
- *Cryoglobulinemia* in 4: it disappeared under treatment in 1, persisted in 2 pts who died, monoclonal gammopathy in 2 (associated with HCV-related cryo?)

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

INVESTIGATIONS

- *Liver biopsy at the time of diagnosis*
 - performed in 41 patients (missing data 3)
 - normal: 2
 - moderate inflammation 3
 - vasculitis: 2
 - acute hepatitis: 6
 - chronic hepatitis: 19
 - steatosis: 2
 - cirrhosis: 4

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

INVESTIGATIONS

- ***Angiography***
 - performed in 61 patients
 - microaneurysmes in 41 (67.2%)

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

ANCA

- ***ANCA were searched in 55 patients***
 - negative research in every case

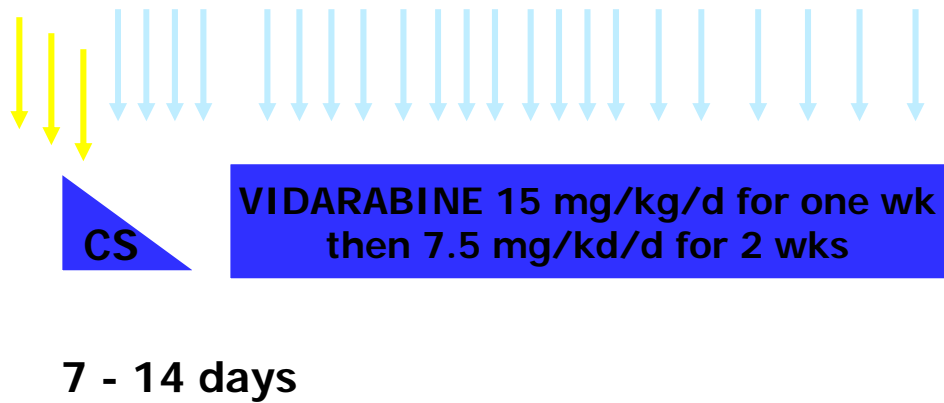
TREATMENT

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

RATIONALE

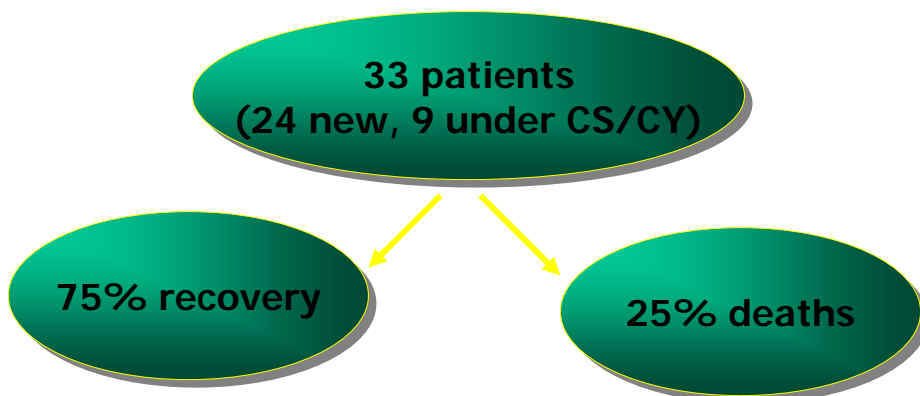
- PAN is an immune complex disease
- steroids and immunosuppressants stimulate virus replication
- antiviral drugs lower or suppress virus replication
- plasma exchanges clear immune complexes

TREATMENT OF HBV-RELATED PAN



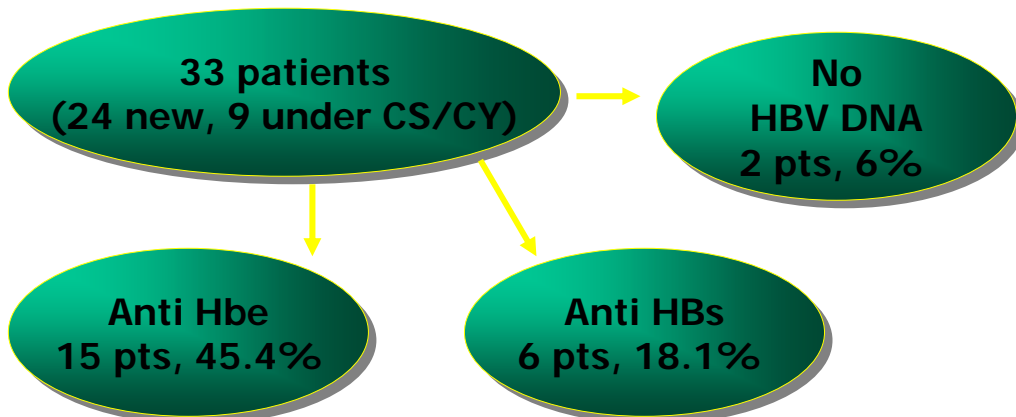
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

TREATMENT WITH VIDARABINE AND PE

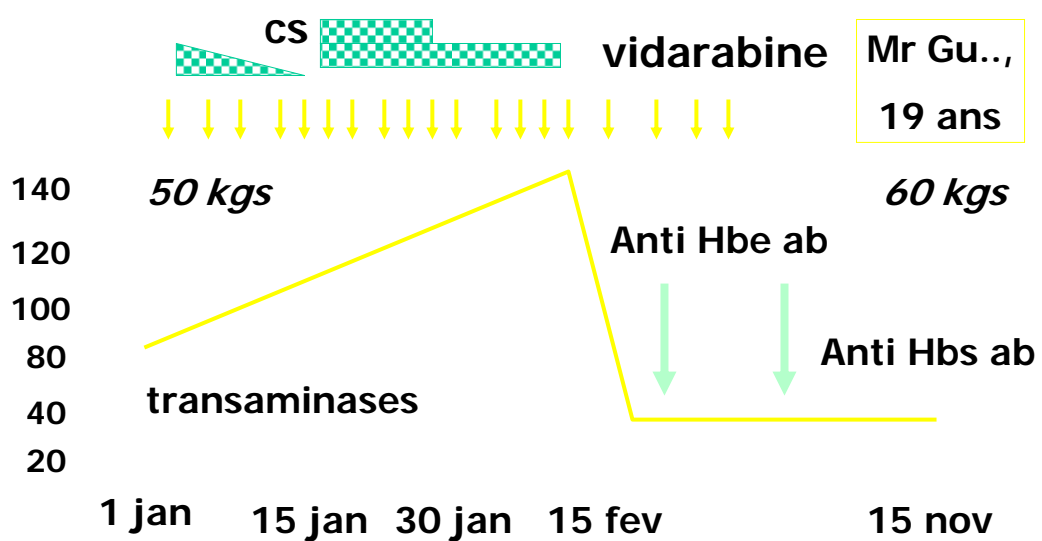


HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

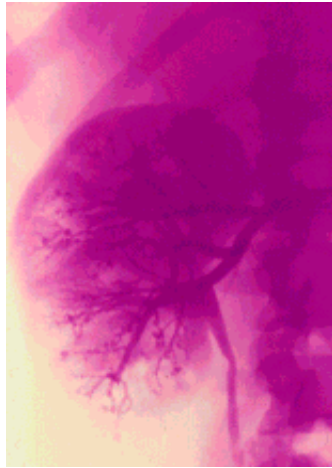
TREATMENT WITH VIDARABINE AND PE



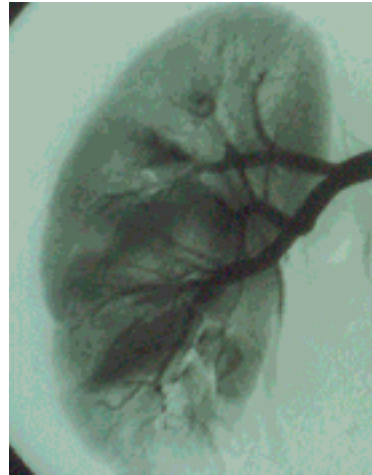
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



M 0. Before treatment



M 8. After treatment

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

Interferon α and PE

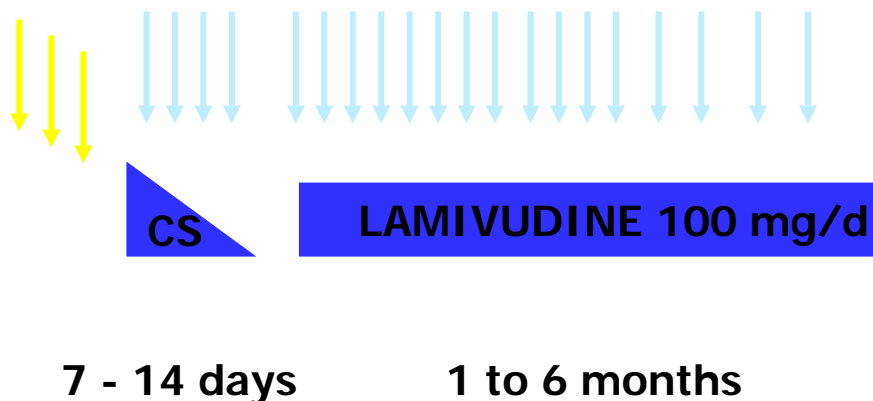
- **3 millions U., 3 times/ week**
- **preceded by a few days of steroids**
- **PE (9 to 20 sessions)**
- **6 millions U., 3 times/week in case of failure of the 3 million dose**

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

Interferon α and PE

- 14 patients
- 3 died, 11 recovered
- 3 deaths of vasculitis (GI involvement)
- 9 seroconverted HBe/anti HBe: 64.2%
- 7 seroconverted HBs/anti HBs: 50%

TREATMENT OF HBV-RELATED PAN



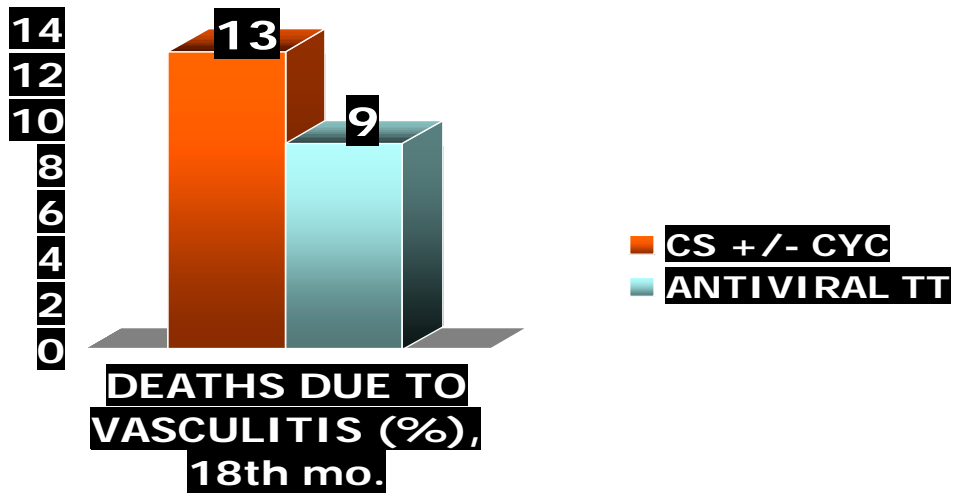
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

LAMIVUDINE PROTOCOL (LAMIPAN)

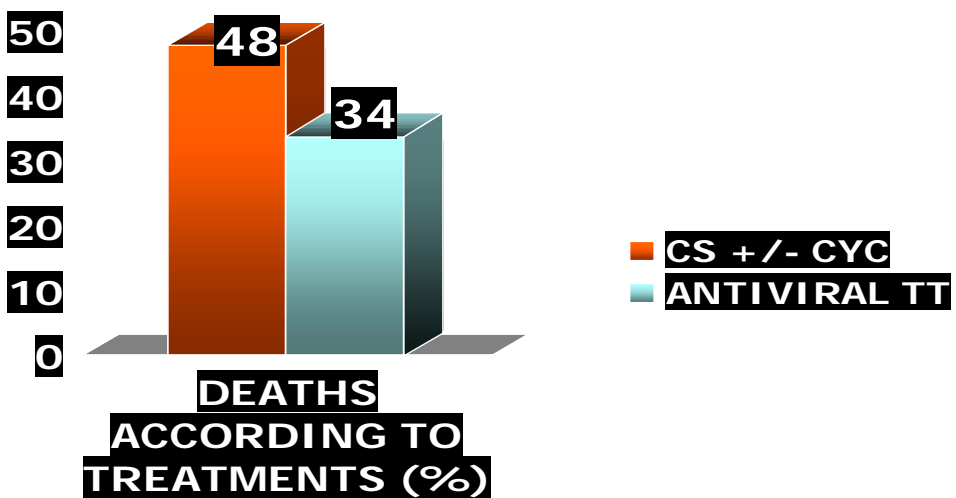
- 10 patients (3 included in the series of 94 patients presented here)
- 1 died (septicemia, protocol violation)
- 9 recovered
- 7 seroconverted, no viral replication in 2

OUTCOME

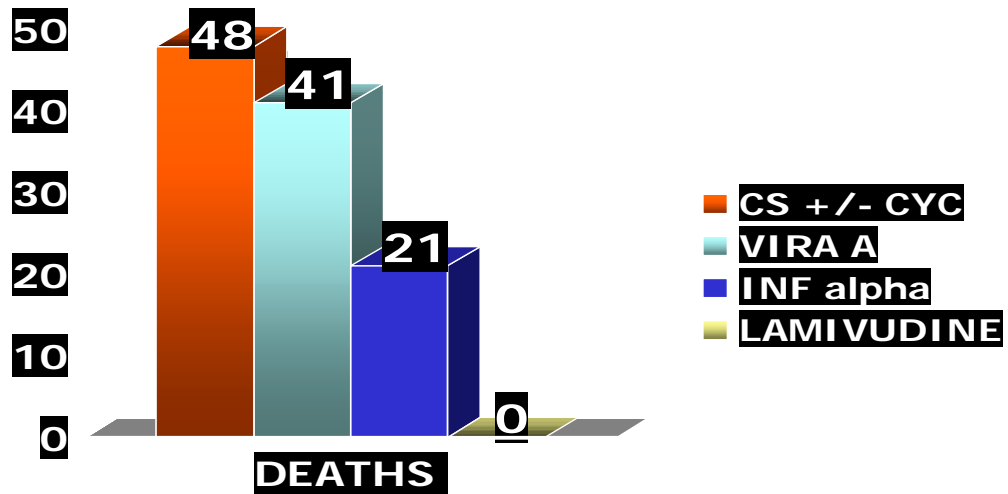
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



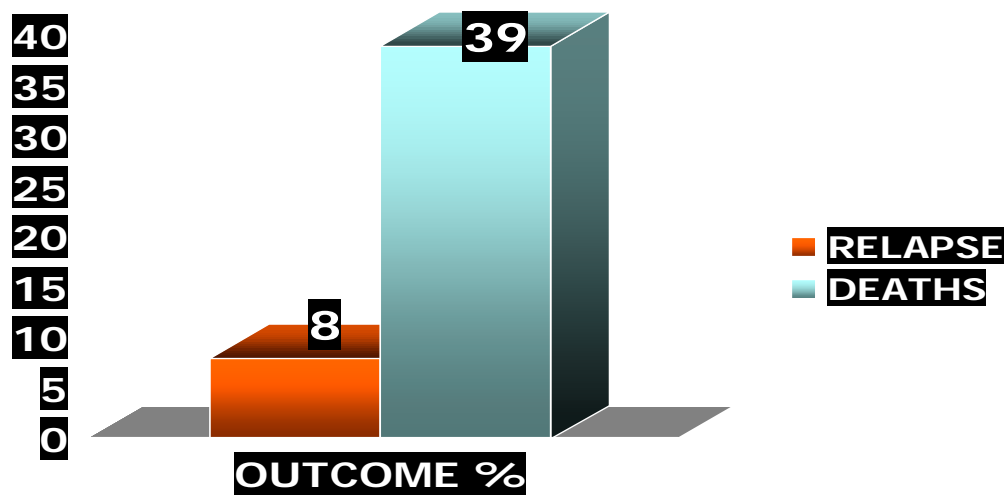
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



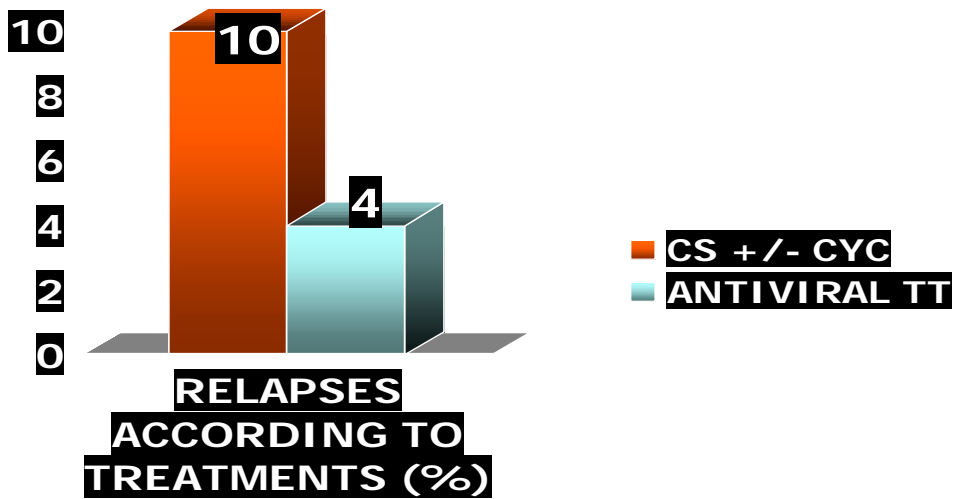
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



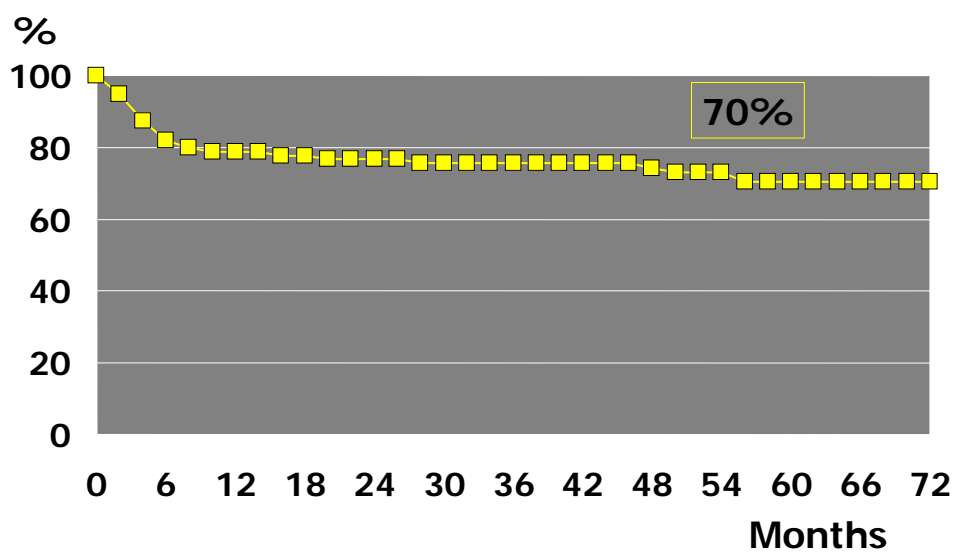
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



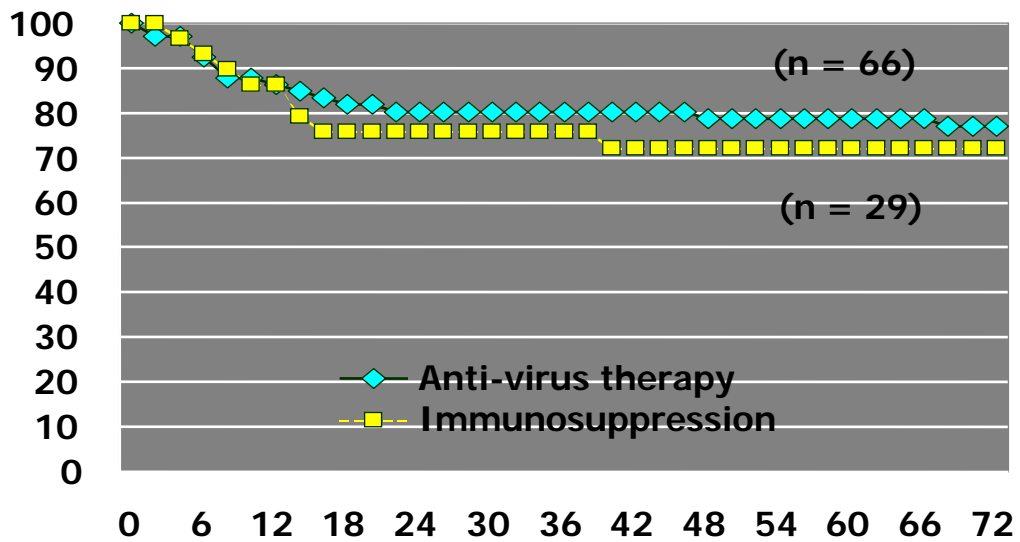
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



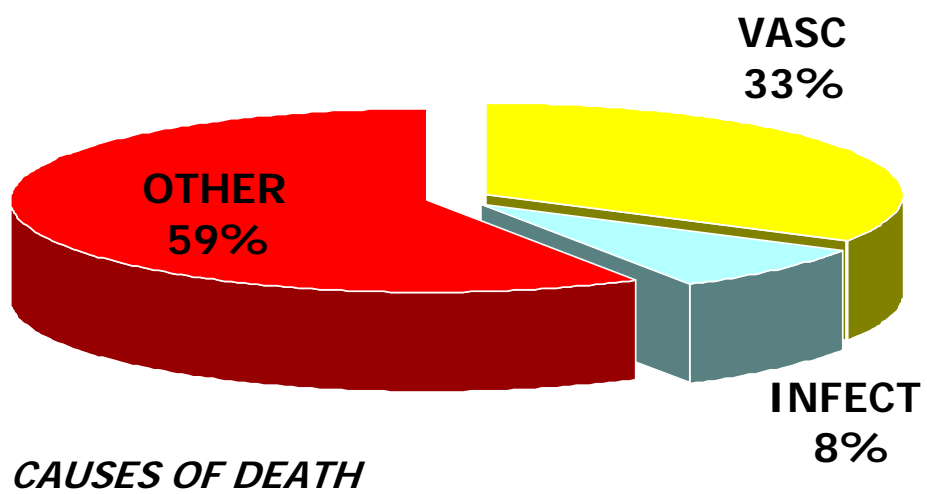
HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

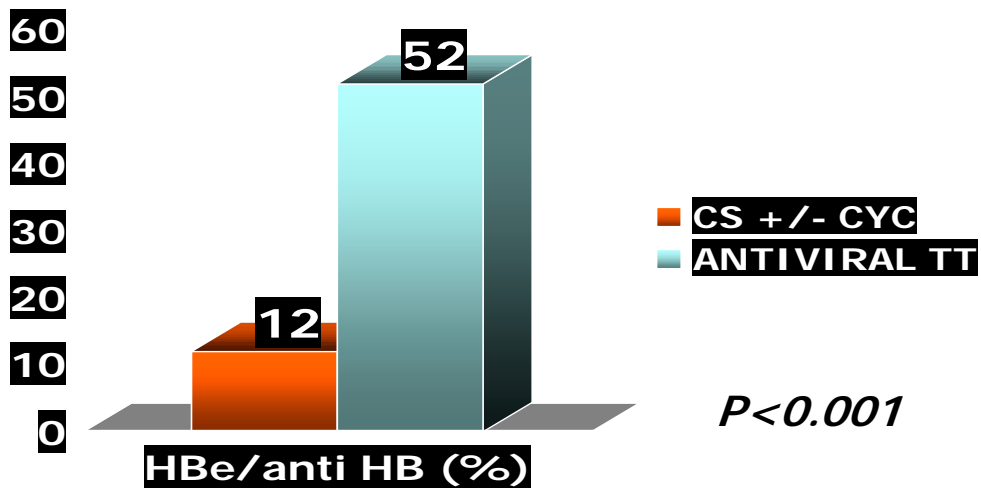


HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

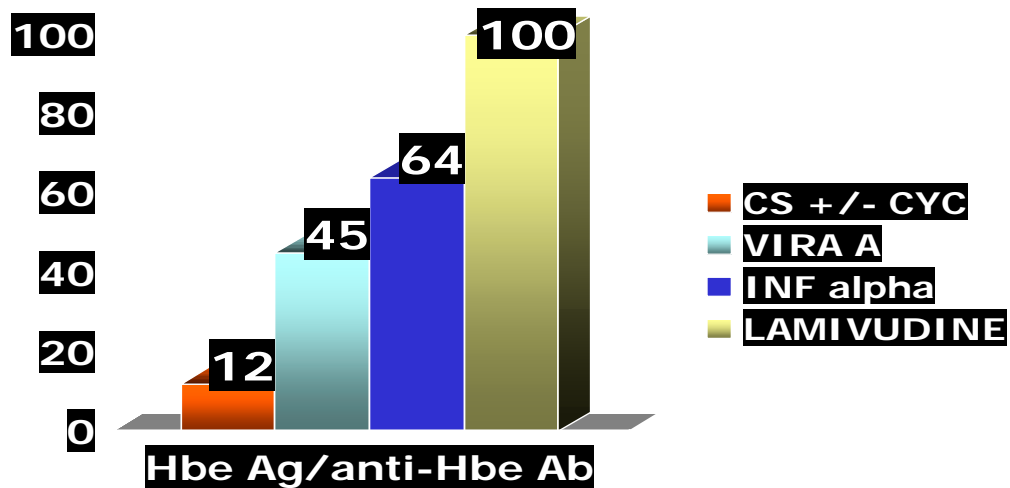
SEROCONVERSION

- *HBe/anti HBe*
 - 36/95: 37.8%
- *HBs/anti HBs*
 - 14/95: 14.7%

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA



HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

ANTIVIRAL STRATEGY

ADVANTAGES

- Effective on survival
- Effective to control viral replication
- Shorter treatment (than CS/CY)
- Adapted to pathogenesis

DISADVANTAGES

- Expensive
- Infectious risk (catheter)

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

STEROIDS AND IMMUNOSUPPRESSANTS

ADVANTAGES

Effective on survival

Cheap

DISADVANTAGES

Ineffective on viral control

Long term treatment (1 yr)

Relapses may occur

High risk of cirrhosis and carcinoma

Infectious risk

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

CONCLUSIONS (1)

- **HBV-PAN is the characteristic form of PAN**
- **Its frequency decreased in parallel to improved blood safety and vaccination campaigns**
- **The major cause of death is GI involvement**

HBV-RELATED POLYARTERITIS NODOSA

CONCLUSIONS (2)

- ANCA are not detected
- Relapses are rare and never occur when viral replication has stopped
- Antiviral treatment combined with PE facilitates seroconversion and prevents the development of long-term hepatic complications of HBV infection

CRYOGLOBULINEMIES ET VIRUS DE L'HEPATITE C

DÉFINITION D'UNE CRYOGLOBULINE

Immunoglobulines sériques qui précipitent à une température inférieure à 37°C.

Technique de recherche : rigoureuse + + +

- acheminé au laboratoire et centrifugé à 37°C
- Conservé à 4°C X 8 jours ==> **CRYOPRECIPITE**
- **Typage de la cryoglobuline:**
 - lavage du cryoprécipité
 - électrophorèse du cryoprécipité
 - immuno-électrophorèse ou immunofixation

CLASSIFICATION DES CRYOGLOBULINES

TYPE I = Cryoglobuline monoclonale

TYPES II et III = Cryoglobulines mixtes

Type II :

= association d'une Ig monoclonale et de plusieurs Ig polyclonales

(= activité facteur rhumatoïde)

Type III :

= association de plusieurs Ig polyclonales

(= activité facteur rhumatoïde)

MALADIES ASSOCIÉES AUX CRYOGLOBULINEMIES

Hémopathies lymphoïdes malignes

Maladie de Waldenström

Myélome

Leucémies lymphoïdes chroniques

Lymphomes non Hodgkiniens (...)

---> Cryoglobulines de type I (monoclonales)

MALADIES ASSOCIÉES AUX CRYOGLOBULINEMIES

Maladies auto-immunes

Syndrome de Sjögren

Lupus érythémateux systémique

Polymyosites

Polyarthrite rhumatoïde (...)

---> Cryoglobulines mixtes (type II ou III)

MALADIES ASSOCIÉES AUX CRYOGLOBULINEMIES

Infections

- **virales aiguës** + + + : cryoglobulinémies transitoires, sans traduction clinique
- **Virales chroniques** : CMV, EBV, hépatites B et C
- **Bactériennes** : syphilis, lèpre, endocardites
- **Parasitaires**: paludisme, leishmaniose viscérale

---> cryoglobulinémies mixtes (type II ou III)

Cryoglobulinémies essentielles : < 10%

CRYOGLOBULINEMIES ET VIRUS DE L'HÉPATITE C

Atteinte hépatique au cours des cryoglobulinémies

1990 : **lien épidémiologique** avec les AC anti VHC
[80 à 100% des cryoglobulinémies mixtes dites essentielles]

ARN au VHC et **anticorps anti-VHC** présents en forte concentration dans le **cryoprécipité** (Agnello, Ferri)

CRYOGLOBULINEMIES ET VIRUS DE L'HÉPATITE C

Au cours de l'infection par le VHC :
cryoglobuline fréquemment retrouvée : 27 à
60 %

Mais la maladie (vascularite) est rare : < 1%

Survient tardivement au cours de l'infection
(plusieurs années après la contamination)

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

Vascularite systémique

à dépôts d'immuns complexes

des artères de petit (et moyen) calibre.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

Manifestations cutanées + + +
Inaugurales, Poussées répétées,

Phénomène de Raynaud

Purpura vasculaire déclive + + +

Purpura nécrotique + + +

Ulcérations cutanées (douloureuses, chroniques, MI)

Livedo

Urticaire

PURPURA NECROTIQUE



NECROSE DIGITALE



NECROSE D 'ORTEIL



MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

Manifestations articulaires + + +

Polyarthralgies diffuses des mains, poignets,
chevilles et genoux

Arthrites (rares)

Manifestations musculaires

Myalgies diffuses sans déficit moteur (CPK normales)

Signes généraux : RARES

Fièvre prolongée

AEG (rare au début de la maladie)

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

Syndrome sec

- Fréquent,
- limité aux yeux et bouche
- Surtout si infection par le VHC
- Pas d'autoanticorps (SSA, SSB)
- BGSA : infiltrat sans foci

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

Neuropathie périphérique : fréquente

- Polyneuropathie bilatérale distale et symétrique, **sensitive, subaiguë, chronique** (+++)
- Mono ou multinévrites, début aigu (plus rare)

---> biopsie neuromusculaire :

vascularite des artéioles de l'épinèvre, cellules mononucléées, rare nécrose.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

Glomérulonéphrite : fréquente

Protéinurie, hématurie microscopique, HTA
+/- insuffisance rénale (rare et modérée)

Parfois inaugurales et isolées

*Poussées aiguës, imprévisibles, répétées,
quelquefois spontanément réversibles*

Rarement menaçante: 5% de IRC terminale

MANIFESTATIONS RENALES DES CRYOGLOBULINEMIES

Biopsie :

- Glomérulonéphrite membrano-proliférative +++ (prédominance de cellules mononucléées riches en gouttelettes de phagocytose),
- Aspect en double contours de la MBG
- Vascularite artérioles glomérulaires,
- Thrombi intraluminaux artérioles glomérulaires (matériel hyalin en ME : cryoglobulines)
- *IF NS : IgG, IgM et C3 paroi des vaisseaux et doubles contours*

MANIFESTATIONS RARES DES CRYOGLOBULINEMIES

Manifestations cardiaques

- Mycardiopathie ischémique (vascularite de la micro circulation coronaire; données autopsiques)
- Infarctus du myocarde (thrombus dans une artère coronaire)
- Péricardite aiguë

MANIFESTATIONS RARES DES CRYOGLOBULINEMIES

Manifestations abdominales

Douleurs abdominales diffuses, non systématisées
--> **angio** = vascularite mésentérique diffuse et distale,
épargnant les gros troncs; pas de microanévrismes

Atteinte neurologique centrale

AVC ischémique, épilepsie, (Vascularite cérébrale?)
Vascularite rétine
Ralentissement et confusion (Hyperviscosité sanguine)

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

Baisse du CH50 et de la fraction C4 (et C3) du
complément +++

***Le plus souvent persiste bas, même à
distance d'une poussée.***

Facteur rhumatoïde

Hypogammaglobulinémie

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES DES CRYOGLOBULINEMIES

ARN viral C présent dans le sang
(et dans le cryoprécipité)

Typage du VHC : aucun sous-type particulier

- Prédominance du génotype 2a (Zignego) ?
- Aucune prédominance (Sinico, Willems, Crovatto, Guillevin...)

VHC

Flaviviridae

ARN

Pas de transcriptase inverse

Très haut taux de mutations

Pool de quasi-espèce

==> **Echappe au système immunitaire**

Infection chronique

TRAITEMENT DES CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Difficile, car affection chronique,
évoluant par poussées

AUCUNE ÉTUDE PROSPECTIVE OU
CONTROLÉE
avant l'interferon

TRAITEMENT DES CRYOGLOBULINEMIES VHC+

- **Corticothérapie la plus brève possible**; éviter les immunosuppresseurs
- **Eradication virale C** par interféron et ribavirine
Traitement antiviral prolongé ++
- **Place des échanges mal définie**: neuropathies récentes, ulcères creusants chroniques, GNA?

TRAITEMENT DES CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Les corticoïdes:

→ Si atteinte viscérale ou menace fonctionnelle

Les immunosuppresseurs (alkylants et azathioprine) en cas d'échec des corticoïdes ?

→ Role aggravant sur l'hépatite C ?

Autres analogues des purines (fludarabine; 2cda) ? Intéressants; mais faible expérience ...

TRAITEMENT DES CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Les échanges plasmatiques:

Neuropathies en phase d'installation,
dans les atteintes graves (GN sévères,
nécroses cutanées extensives) ne répondant
pas aux corticoïdes et immunosuppresseurs.

--> **effet bénéfique transitoire ++**

--> **Combiner aux corticoïdes (effet
rebond)**



**SKIN ULCER (HCV-related mixed cryoglobulinemia)
BEFORE PE**



AFTER PE



**SKIN ULCER (HCV-related mixed cryoglobulinemia)
BEFORE PE**



AFTER PE

TRAITEMENT DES CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Anti-CD 20

- Expérience récente mais spectaculaire
- Recul encore faible
- Excellente tolérance
- Efficacité clinique rapide
- Avenir ??

TRAITEMENT ANTIVIRAUX DES CRYOGLOBULINEMIES VHC

Interféron alpha

- Action antivirale sur le VHC
- Action immunomodulatrice sur la prolifération lymphocytaire B et la sécrétion des Ig

Association interféron alpha + ribavirine

TRAITEMENT ANTIVIRAUX DES CRYOGLOBULINEMIES VHC

Étude de Zuckerman (2000) :

- 9 patients avec cryo et VHC réfractaires à IFNa
- 8/9 améliorations cliniques et biologiques sans éradication virale C
- 4/8 rechutes cliniques (recul de 6 à 9 mois)
- 5/9 rémissions cliniques (recul 7 mois)

Étude de Durand (1999) :

- 5 patients réfractaires ou intolérants à l'interféron
- Ribavirine seule: amélioration clinique mais pas virologique ni biologique

TRAITEMENT ANTIVIRAUX DES CRYOGLOBULINEMIES VHC

Cacoub et al. (Arthritis Rheum 2002)

- 16 /27 patients avec vascularite cryo et VHC ont été mis en RC avec au moins 12 mois de bi-thérapie anti-VHC et faible corticothérapie.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

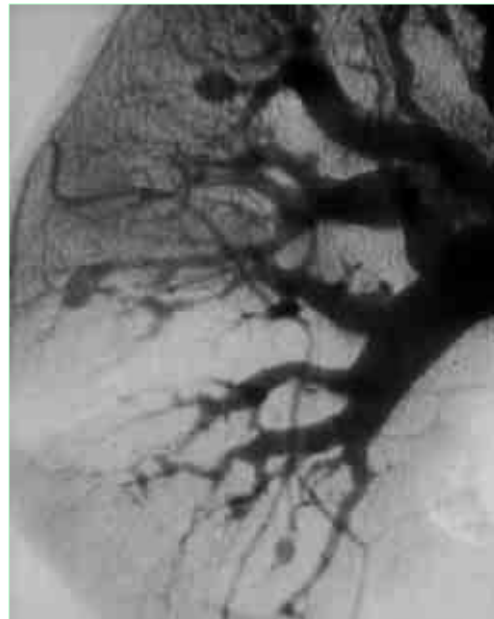
- Il faut éradiquer le VHC ?
- Faut-il traiter une lympho-prolifération B ?
 - Faut-il combiner les 2 traitements ?
Dans quel ordre ?

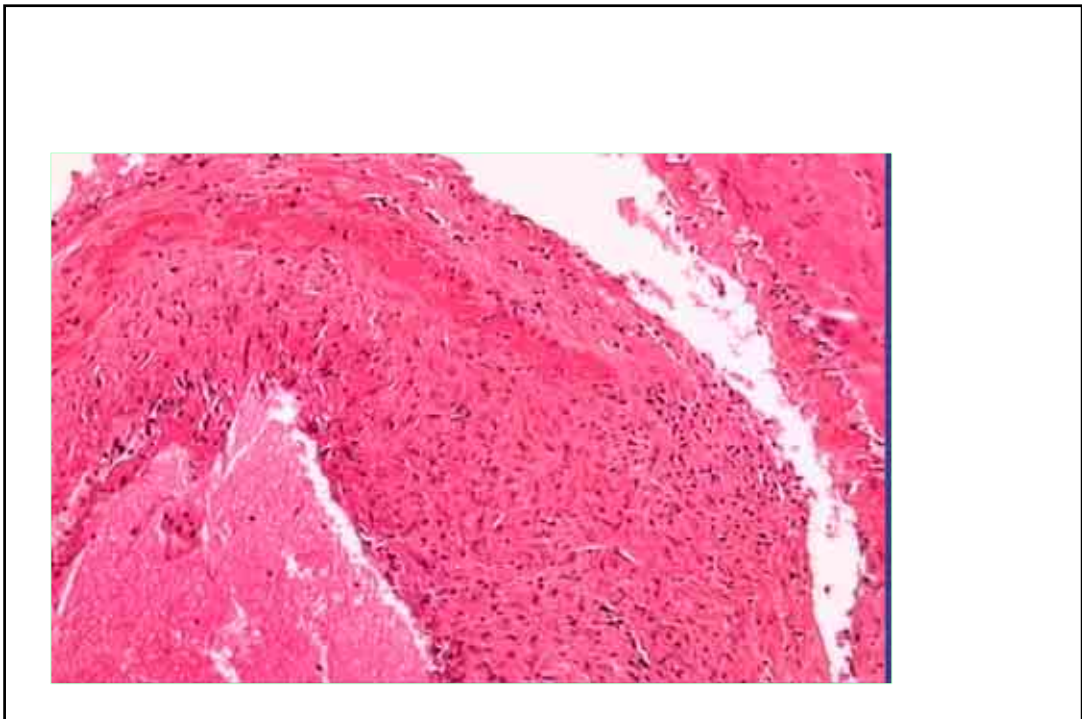
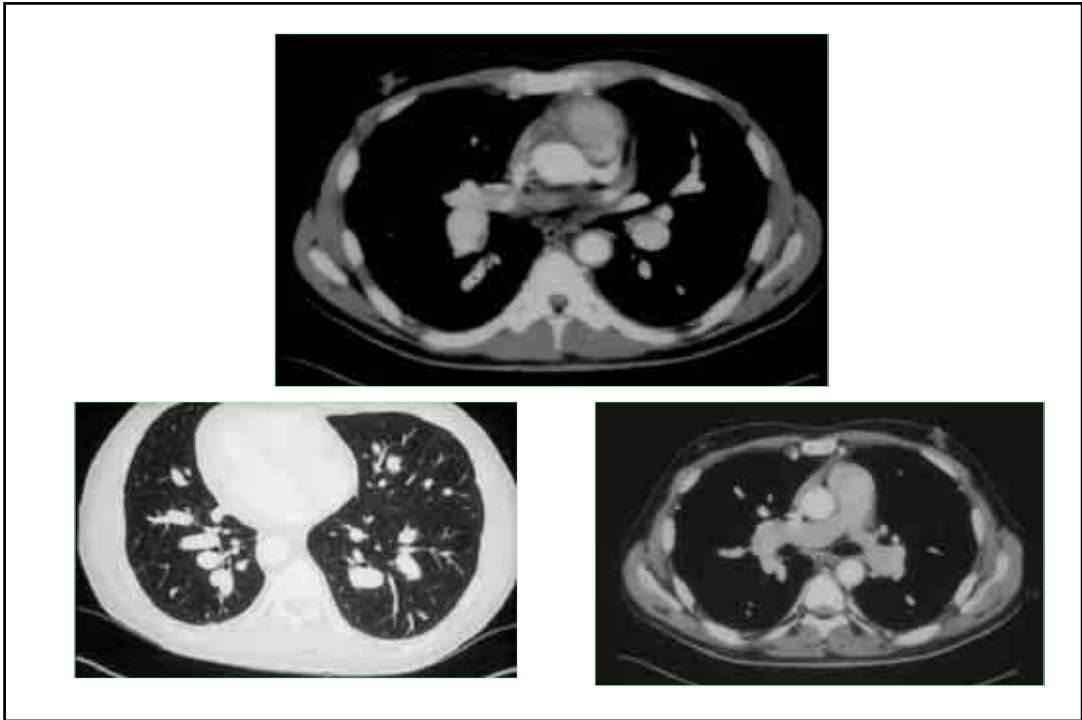
VASCULARITES ET INFECTIONS PAR LE VIH

HIV-RELATED VASCULITIDES

Different vasculitides

- ◆ **giant cell vasculitis**
 - ◆ extremely rare
- ◆ **medium-sized vessel vasculitis**
 - ◆ extremely rare
- ◆ **small-sized vessel vasculitis**
 - ◆ the most frequent





HIV-RELATED VASCULITIDES

Different mechanisms

- ◆ Immune complexes
- ◆ CD8 toxicity
- ◆ Virus responsibility
- ◆ Opportunistic infections

