

■ Le dossier – Vascularites de l'adulte

Prise en charge des vascularites urticariennes hypocomplémentémiques

RÉSUMÉ : La vascularite urticarienne hypocomplémentémique (VUH), individualisée dans la nomenclature de Chapel Hill révisée en 2012, est une vascularite systémique rare, d'étiologie inconnue, touchant les vaisseaux de petit calibre. Elle se caractérise par des lésions urticariennes, une hypocomplémentémie et une atteinte d'organe variable, principalement articulaire et oculaire, mais également digestive, pulmonaire et rénale.

Les anticorps anti-C1q sont détectés seulement chez la moitié des patients, alors que le taux abaissé ou effondré de C1q semble représenter un marqueur plus sensible pour le diagnostic de VUH.

Peu de données concernant la prise en charge thérapeutique des VUH sont disponibles dans la littérature. Cependant, l'hydroxychloroquine et la colchicine semblent avoir en première ligne une efficacité satisfaisante.

En cas de maladie réfractaire et/ou de rechute, les corticoïdes en association à des stratégies d'épargne cortisonique sont habituellement utilisés, reposant sur les immunosuppresseurs conventionnels, comme l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide ou le rituximab dont l'efficacité semble intéressante. La stratégie thérapeutique optimale reste toutefois à préciser.



M. JACHIE
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La vascularite urticarienne (VU) est une entité anatomoclinique définie par une atteinte inflammatoire des capillaires du derme associée à une éruption cutanée urticarienne atypique. Les VU peuvent être divisées en deux groupes selon le taux des fractions du complément : vascularites urticariennes normocomplémentémiques (VUN) et vascularites urticariennes hypocomplémentémiques (VUH) [1]. La nomenclature de Chapel Hill, révisée en 2012, individualise la VUH sous le terme de vascularite avec anticorps anti-C1q, définie par une vascularite touchant les vaisseaux de petit calibre, accompagnée de lésions urticariennes et d'une hypocomplémentémie [2]. Les atteintes articulaires, pulmonaires et oculaires sont fréquentes. La présence d'anticorps anti-C1q est caractéristique bien qu'inconstante et non pathognomonique.

■ Physiopathologie

La VUH est une vascularite médiée par les complexes immuns et correspond à une réaction d'hypersensibilité de type III. Les mécanismes possibles des dommages vasculaires impliquent les complexes immuns, les anticorps anti-C1q ainsi qu'une réponse médiée par les lymphocytes T [3]. Les complexes immuns C1q-anticorps anti-C1q, présents dans le sérum, activent la voie classique du complément au niveau des vaisseaux. L'activation du complément va générer la libération de cytokines, chimiokines, anaphylatoxines et la dégranulation des mastocytes. Ces substances vont majorer la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme des cellules inflammatoires et le dépôt des complexes immuns, favorisant l'œdème et la destruction des parois vasculaires [3].

Le dossier – Vascularites de l'adulte

Les anticorps anti-C1q ne sont pas spécifiques des VUH et ont été décrits dans d'autres maladies comme le lupus érythémateux systémique (LES) – où ils sont corrélés à l'hypocomplémentémie et l'atteinte rénale –, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Goodpasture, la sclérodermie systémique, la cryoglobulinémie, la néphropathie à IgA, la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique ou d'autres connectivites [4].

Prise en charge diagnostique

La description princeps faite par McDuffie *et al.* en 1973 rapportait les cas de 4 patients ayant une vascularite cutanée avec arthrites et hypocomplémentémie [5]. En 1982, Schwartz *et al.* ont proposé les critères diagnostiques suivants : présence de 2 critères majeurs (lésions urticariennes chroniques et hypocomplémentémie) et au moins 2 des 6 critères mineurs (vascularite leucocytoclasique, arthralgies ou arthrites, inflammation oculaire, glomérulonéphrite, douleurs abdominales et anticorps anti-C1q) [6].

La VUH est une entité rare. La revue de la littérature entre 1970 et 2016 rapporte près de 260 cas. Nous avons récemment décrit une série rétrospective nationale de 57 patients ayant une VUH diagnostiquée entre 1992 et 2014 dans 27 centres français [7]. L'âge moyen au diagnostic était de 47 ans (extrêmes 15-83) dans notre série. Il existait une nette prédominance féminine à 74 %. Plus rares, quelques cas pédiatriques sont rapportés, avec la particularité de présenter une atteinte rénale plus fréquente.

La VUH est isolée dans 75 % des cas et peut être associée à une maladie sous-jacente dans 25 % des cas, principalement des maladies systémiques, au premier rang desquelles se situe le LES dans l'immense majorité des cas. De façon anecdotique, on trouve quelques cas de syndrome de Sjögren, de scléro-

dermie systémique, de polyarthrite rhumatoïde, de cryoglobulinémie associée à une hépatite C, de polychondrite atrophante ou de maladie associée aux IgG4 [1, 8-11]. Le très petit nombre de patients atteints de cancer et/ou d'hémopathie maligne ne permet pas de retenir une association entre le cancer et les VUH.

1. Principales manifestations cliniques

L'atteinte cutanée, constante, est faite de papules érythémateuses et œdémateuses, pseudo-urticariennes, de topographie diffuse sur le tronc et les membres (*fig. 1*). Dans la grande majorité des cas, elles sont fixes, durent plus

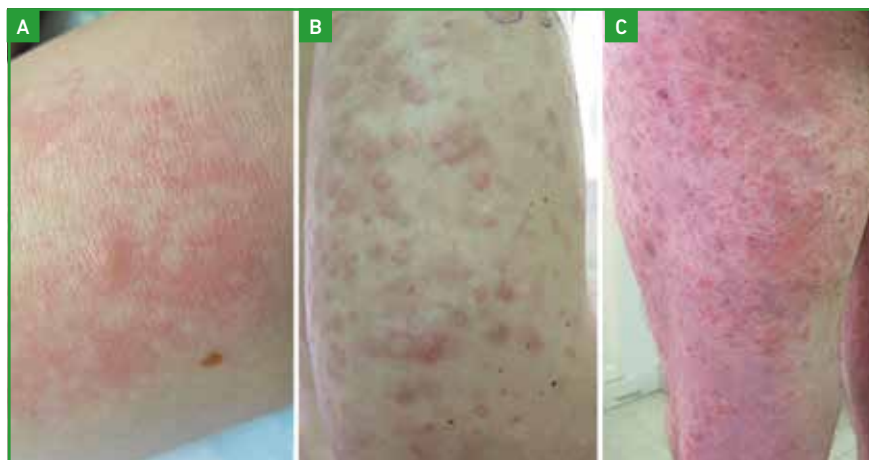


Fig. 1 : Lésions cutanées de vascularite urticarienne. A : papules urticariennes et livedo ; B et C : lésions d'âges différents : papules érythémateuses actives d'apparition récente et macules purpuriques laissant une pigmentation résiduelle post-inflammatoire transitoire.

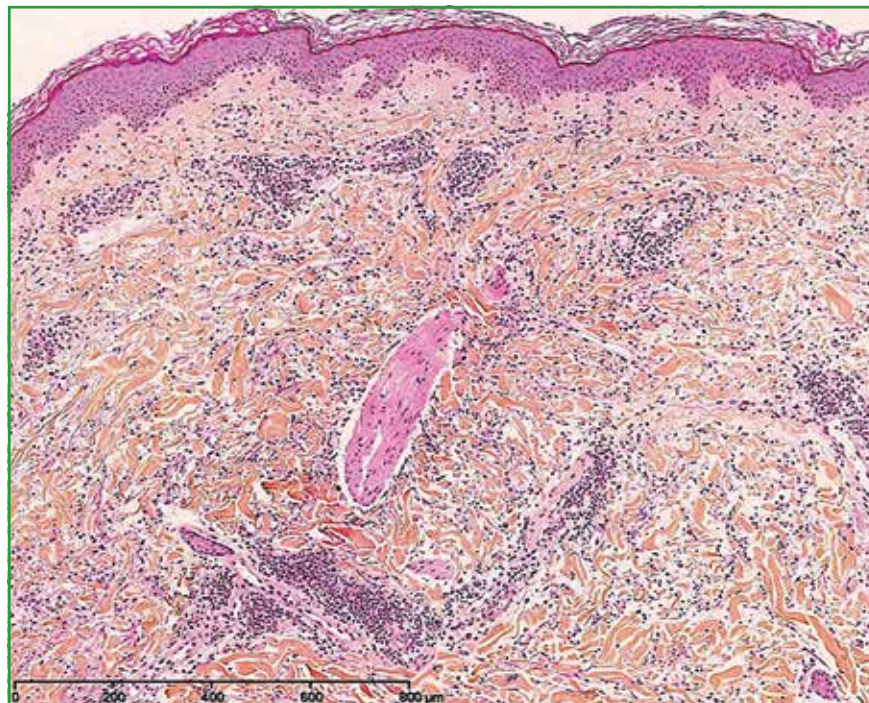


Fig. 2 : Lésions histologiques de vascularite leucocytoclasique. Œdème dermique et infiltrat inflammatoire péri-vasculaire et interstitiel dense, principalement composé de polynucléaires neutrophiles avec leucocytoclasie.

de 24 h et laissent une pigmentation résiduelle post-inflammatoire. Les lésions sont plus souvent prurigineuses que douloureuses. La fréquence des angiœdèmes est proche de 50 %, celle du purpura de 35 % et celle du livedo de 14 %.

L'image histologique classique est celle d'une vascularite leucocytoclasique (**fig. 2**). Sous un épiderme normal, le derme, parfois œdémateux, est le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe, périvasculaire (80 %) et/ou interstitiel (50 %), principalement composé de polynucléaires neutrophiles (100 %), avec leucocytoclasie dans 95 % des cas, mais également de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles et d'histiocytes. Les altérations vasculaires (nécrose fibrinoïde, œdème des cellules endothéliales, extravasation d'hématies) sont retrouvées avec une fréquence variable. L'immunofluorescence directe est positive dans plus de la moitié des cas, avec des dépôts péri-capillaires (87 %) et/ou sur la jonction dermo-épidermique (67 %), constitués principalement de C3 et IgG, plus souvent que d'IgM, IgA et C1q. Il semble important de répéter les biopsies, car le type et l'intensité des signes histologiques peuvent varier dans le temps.

En plus de l'atteinte cutanée, les signes généraux sont présents dans plus de 50 % des cas (asthénie et fièvre). L'atteinte articulaire est fréquente (80 %) et se caractérise par des arthralgies, parfois des arthrites ou des synovites, rarement des myalgies. Une atteinte oculaire inflammatoire spécifique est classique (50 %). Elle se manifeste par une conjonctivite, une sclérite ou épisclérite, ou une uvéite. Généralement transitoire et réversible, le pronostic visuel est bon, en dehors de très rares cas d'atrophie du nerf optique ou de cécité. L'atteinte pulmonaire, présente dans près de 20 % des cas, se manifeste principalement par une dyspnée et une toux. Les douleurs thoraciques, les expectorations, l'hémoptysie, l'hémorragie intra-alvéolaire et l'épanchement pleural ont été rarement rapportés.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires révèlent un trouble ventilatoire obstructif dans près de 50 % des cas qui peut être initialement asymptomatique. Il évolue lentement et conduit rarement à la transplantation pulmonaire ou au décès [6, 9]. Des atteintes obstructives sévères ont été rapportées de façon précoce, principalement chez les fumeurs, mais parfois également chez les non-fumeurs. La consommation de tabac semble corrélée à la sévérité des lésions [9]. L'emphysème pulmonaire est présent dans moins de 50 % des cas, et est souvent précoce et asymptomatique [6, 9].

L'atteinte rénale, présente dans 14 % des cas dans notre série, est le plus souvent modérée. Quelques cas d'insuffisance rénale terminale menant à la dialyse, voire à la transplantation rénale, sont rapportés. Elle semble plus fréquente et plus sévère chez l'enfant. L'atteinte rénale est principalement glomérulaire, révélée par une protéinurie modérée et une hématurie, pouvant néanmoins aller jusqu'au syndrome néphrotique et à l'insuffisance rénale constituée. Sur le plan histologique, différentes formes de glomérulonéphrites sont rapportées : prolifération mésangiale, membrano-proliférative, segmentaire et focale, extra-membraneuse, extra-capillaire, lésions glomérulaires minimales [12]. La biopsie rénale est justifiée devant une protéinurie > 1 g/24 h ou une insuffisance rénale.

L'atteinte digestive se manifeste principalement par des douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements.

D'autres atteintes d'organes sont possibles au cours de cette vascularite systémique. L'atteinte ORL est rare (7 %), à type de rhinite, obstruction nasale, épistaxis et croûtes hémorragiques et chondrite. L'atteinte neurologique est très rare et variée (neuropathie périphérique, paralysie des nerfs crâniens, méningite aseptique, pseudotumeur cérébrale, épilepsie, dépression, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

tout comme l'atteinte cardiaque (péricardite, tamponnade, insuffisance cardiaque congestive, myocardite, valvulopathie). Des adénomégalies ou une hépatosplénomégalie peuvent être présentes et quelques cas de thyroïdite avec hypothyroïdie ont été rapportés.

2. Caractéristiques biologiques

L'hypocomplémentémie (baisse du C3, C4 et/ou CH50) est constante. La très grande majorité des patients présente une diminution du taux de C1q, contrairement aux anticorps anti-C1q détectés dans seulement 50 % des cas. La présence d'anticorps anti-C1q semble être associée à un phénotype clinique particulier avec un angiœdème, un livedo, des atteintes oculaire, articulaire et rénale plus fréquentes et des atteintes pulmonaire et digestive moins fréquentes. Les anticorps anti-nucléaires sont positifs dans 50 % des cas. Les anticorps anti-ADN sont volontiers associés au LES, contrairement aux anticorps anti-SSA qui étaient plus fréquemment détectés en l'absence de LES ou syndrome de Sjögren associé.

■ Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est mal codifiée. Les antihistaminiques semblent constamment inefficaces sur les lésions cutanées et les manifestations extracutanées, malgré l'augmentation de la posologie et les changements ou associations de molécules.

Dans notre série, en première ligne thérapeutique, les patients ont reçu principalement des corticoïdes (57 %) à une dose médiane initiale de prednisone de 40 mg/jour, de l'hydroxychloroquine (HCQ) (46 %) et de la colchicine (14 %). Les taux de réponse ainsi que la durée médiane avant échec du traitement étaient comparables avec l'HCQ, la colchicine, la dapsone et les corticoïdes. Ainsi, en première intention, l'HCQ, la colchicine et la dapsone semblent repré-

Le dossier – Vascularites de l'adulte

senter une option thérapeutique valable, avec une efficacité similaire à celle des corticoïdes et des effets secondaires moindres. L'efficacité des corticoïdes était similaire, qu'ils aient été utilisés à une dose supérieure ou inférieure à 20 mg/jour.

Les patients ayant une maladie réfractaire et/ou en rechute ont reçu principalement des corticoïdes et des immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine (AZA), le méthotrexate (MTX), le mycophénolate mofétil (MMF) ou le rituximab (RTX). Chez ces patients, les taux de réponse étaient légèrement supérieurs lorsque les corticoïdes étaient associés aux immunosuppresseurs conventionnels, en particulier l'AZA, le MMF ou le cyclophosphamide (CYC) *versus* les corticoïdes seuls. Le MTX avait des taux de réponse légèrement inférieurs par rapport aux autres immunosuppresseurs conventionnels. En revanche, la durée médiane avant échec du traitement était similaire chez les patients traités avec des corticoïdes seuls et ceux traités avec des corticoïdes associés aux immunosuppresseurs conventionnels. Toutefois, un effet d'épargne cortisonique est probable lorsque les immunosuppresseurs sont associés à la corticothérapie. Le schéma thérapeutique à base de RTX semblait fournir à la fois des taux de réponse plus élevés et une durée médiane avant échec du traitement augmentée par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels. Le RTX a été systématiquement utilisé en association avec les corticoïdes, et parfois en plus de l'HCQ ou du CYC. Malgré le faible nombre de patients ayant reçu du RTX (8 dans notre série et 3 dans la littérature), ces résultats suggèrent que le RTX pourrait être utilisé dans les cas de VUH graves ou réfractaires [7, 13-15].

Il semble intéressant de suivre l'évolution des taux de complément au cours du traitement, car il pourrait s'agir d'un marqueur prédictif de la réponse thérapeutique, et également d'un marqueur précédant la survenue d'une rechute

clinique. Contrairement à la présentation clinique, la présence ou l'absence d'anticorps anti-C1q n'avait aucune incidence sur les taux de réponse ni sur la durée médiane avant échec du traitement [7].

Évolution et pronostic

Si la VUH représente une maladie systémique, chronique et récurrente, le pronostic est satisfaisant, avec une bonne survie globale. Les décès directement imputables à la maladie sont exceptionnels. En revanche, les complications graves ou les décès d'origine infectieuse ou cardiovasculaire sont fréquents et semblent, dans la majorité des cas, liés aux traitements reçus, comme les corticoïdes au long cours mais également d'autres traitements systémiques.

Cela souligne l'intérêt de bien évaluer la balance bénéfice/risque dans les choix thérapeutiques. La présentation clinico-biologique, la sévérité des atteintes d'organe, le profil évolutif de chaque patient et les effets indésirables des traitements doivent ainsi guider les praticiens pour que les choix thérapeutiques soient les plus adaptés.

BIBLIOGRAPHIE

1. SOTER NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing venulitis. *N Engl J Med*, 1977;296:1440-1442.
2. JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA *et al*. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1-11.
3. JARA LJ, NAVARRO C, MEDINA G *et al*. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep*, 2009;11:410-415.
4. WISNIESKI JJ, JONES SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 1992;19:884-888.

5. McDUFFIE FC, SAMS WM JR, MALDONADO JE *et al*. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc*, 1973;48:340-348.
6. SCHWARTZ HR, McDUFFIE FC, BLACK LF *et al*. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*, 1982;57:231-238.
7. JACHET M, FLAGEUL B, DEROUX A *et al*. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:527-534.
8. DAVIS MD, DAOUD MS, KIRBY B *et al*. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*, 1998;38(6 Pt 1):899-905.
9. WISNIESKI JJ, BAER AN, CHRISTENSEN J *et al*. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1995;74:24-41.
10. MEHREGAN DR, HALL MJ, GIBSON LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26(3 Pt 2):441-448.
11. DINCY CV, GEORGE R, JACOB M *et al*. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *JEADV*, 2008;22:789-794.
12. KOBAYASHI S, NAGASE M, HIDAKA S *et al*. Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of two cases and a review of the literature. *Nephron*, 1994;66:1-7.
13. OZÇAKAR ZB, YALÇINKAYA F, ALTUGAN FS *et al*. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in three siblings. *Rheumatol Int*, 2013;33:763-766.
14. BREDA L, NOZZI M, HARARI S *et al*. Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUVS) with precocious emphysema responsive to azathioprine. *J Clin Immunol*, 2013;33:891-895.
15. SAIGAL K, VALENCIA IC, COHEN J *et al*. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49(5 Suppl):S283-285.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.