



Les vascularites : maladies inflammatoires, maladies génétiques ?



28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Benjamin Terrier

Médecine Interne

Centre de Référence Maladies Auto-immunes Rares

Hôpital Cochin, Paris, France

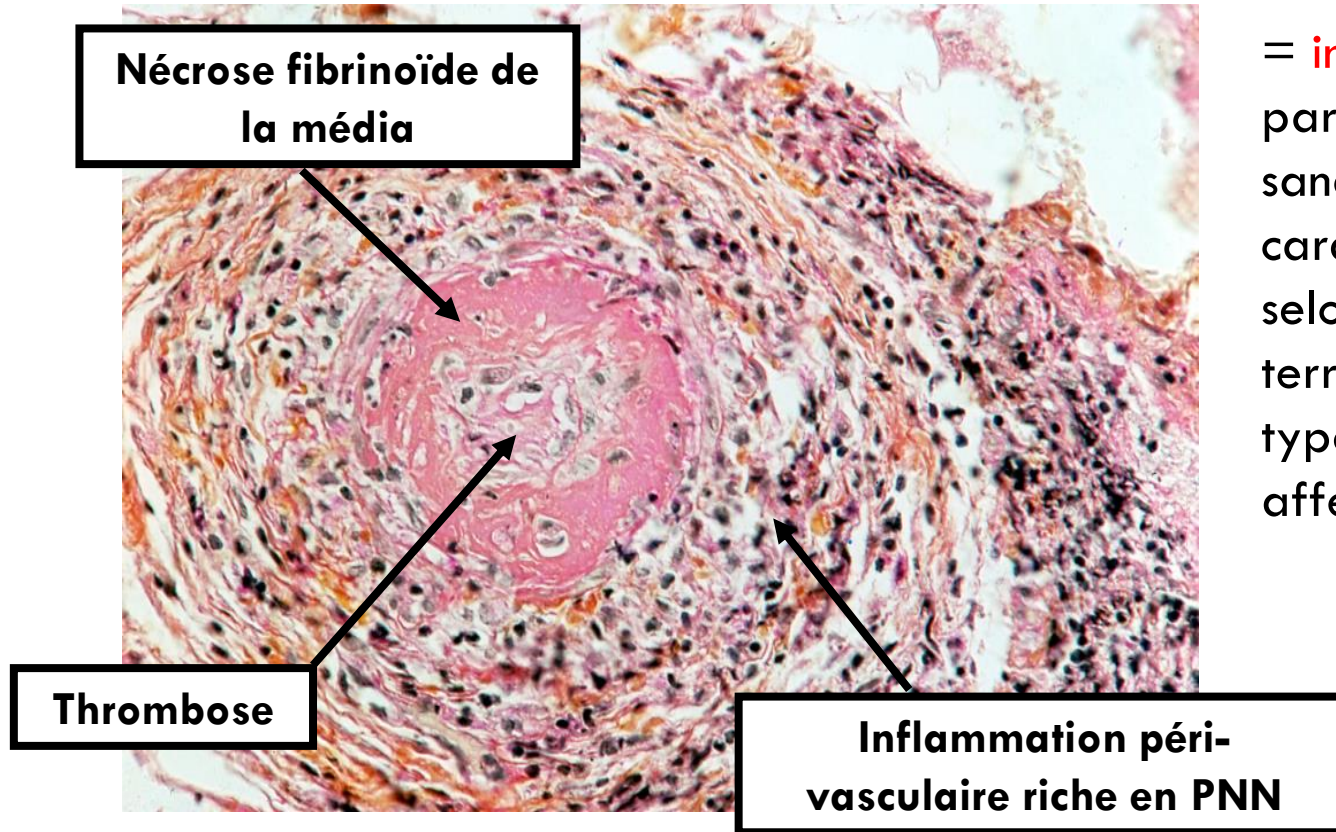
Sous l'égide de :



Liens d'intérêt

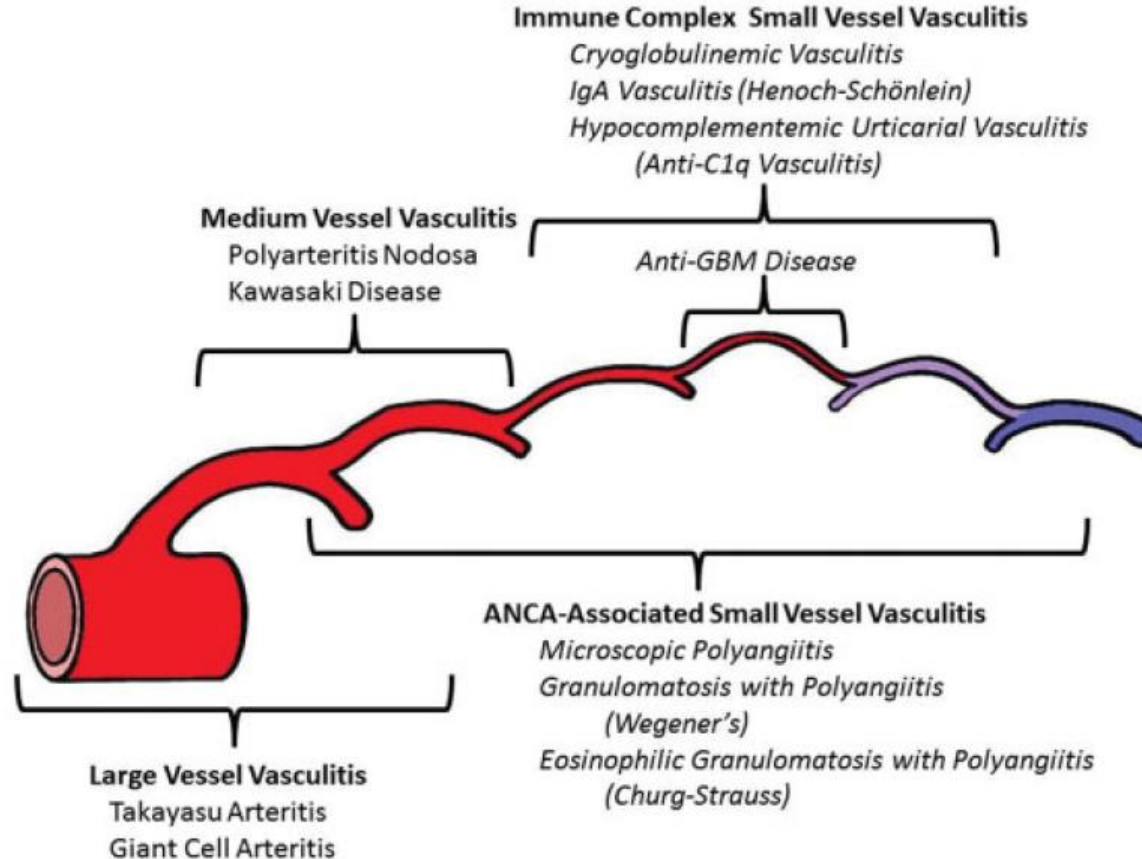
- Boards/consultations : Roche, Chugai, Vifor, LFB, Grifols, AstraZeneca
- Frais de déplacement/congrès : Roche, LFB, Grifols, Octapharma, GSK, Janssen
- Soutien pour la recherche : Roche, Chugai, Vifor, LFB, GSK, AstraZeneca, BMS

Vascularites



= **inflammation** des parois des vaisseaux sanguins dont les caractéristiques varient selon l'étiologie, le terrain, la pathogénie, le type de vaisseau affecté, ...

Nomenclature de Chapel Hill 2012



Nomenclature de Chapel Hill 2012

Infectieuse

VHB, VHC, syphilis, ...

Maladies systémiques

LES, PR, sarcoïdose, ...

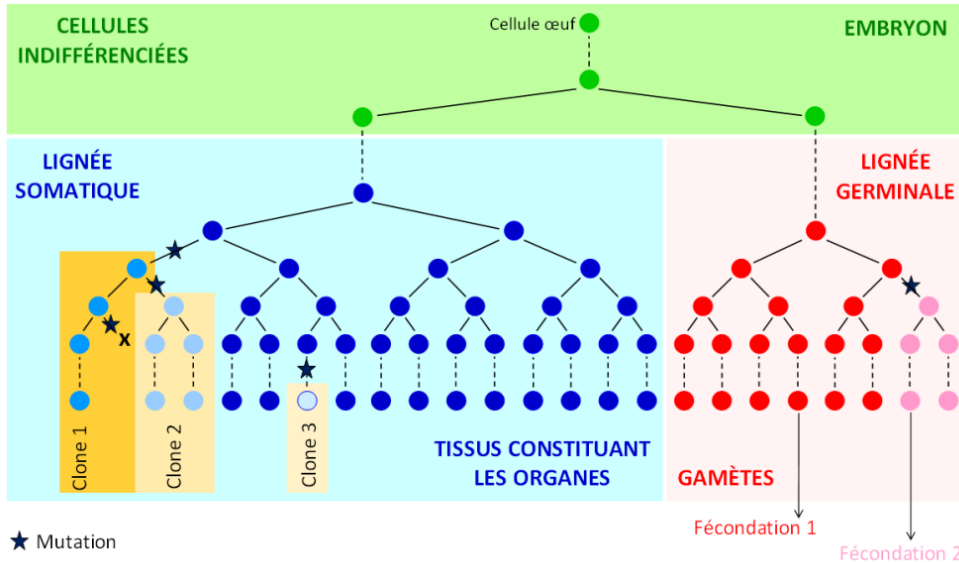
Toxiques

PTU, lévamisole, ...

**Primitive
ou idiopathique**

Génétique
Germine ou somatique

Rôle des événements génétiques en pathologie



Mutations germinales

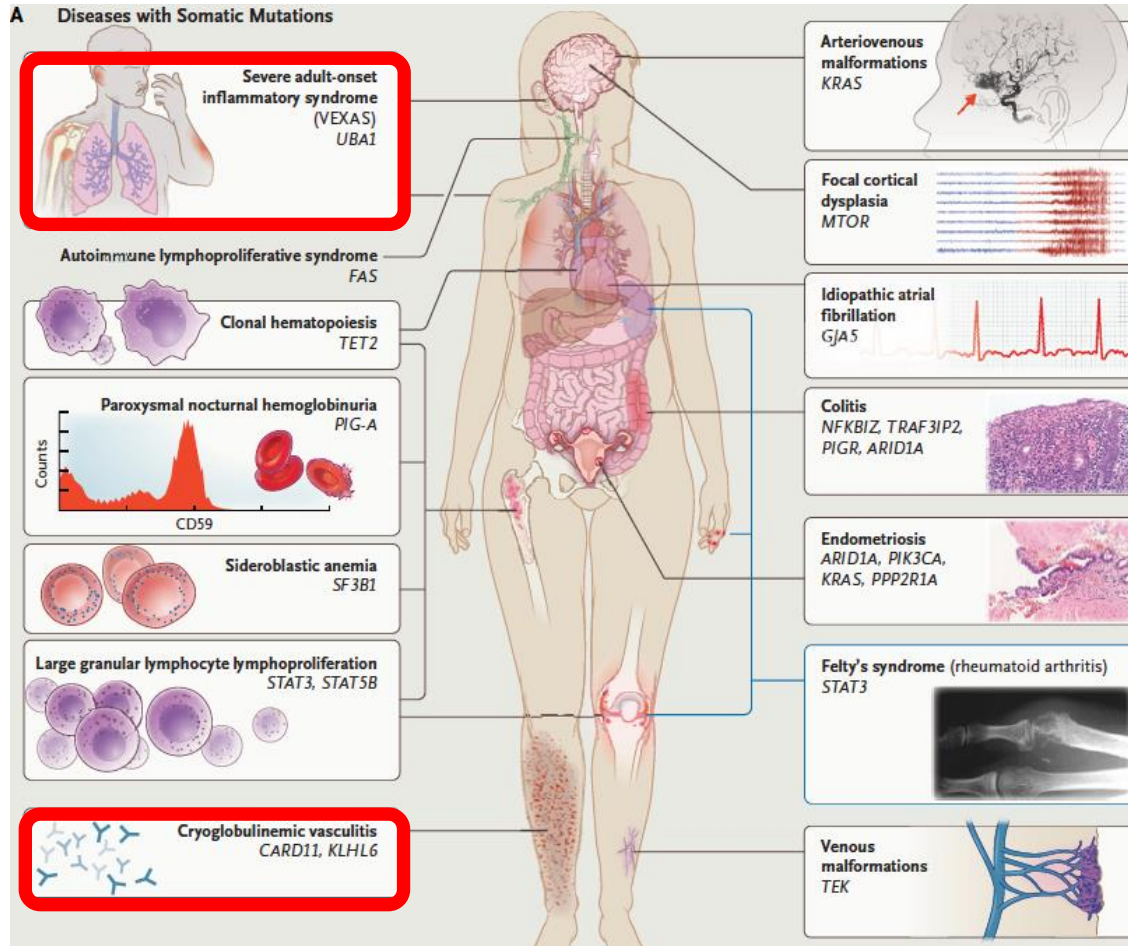
Affectent les cellules germinales
Présentes dès la conception
Transmises à la descendance
Associées aux maladies génétiques
(Huntington, ...)

Mutations somatiques

Affectent tous les types de cellules
Pendant la vie embryonnaire ou post-natale
Non transmises à la descendance
Associées aux cancers solides,
hémopathies, ...

Mutations somatiques en pathologie

A Diseases with Somatic Mutations



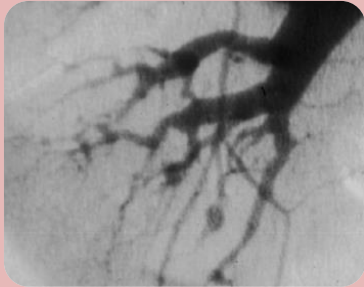
La problématique à travers plusieurs exemples

Périartérite noueuse

*Vascularite des vaisseaux de
moyen calibre*

Adulte d'âge mur : 50 ans

Légère prédominance masculine



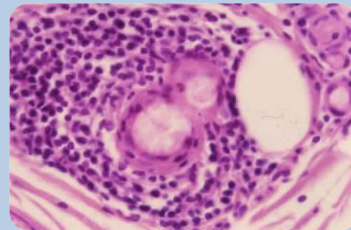
Vascularite

cryoglobulinémique

*Vascularite des vaisseaux de
petit calibre*

Adulte d'âge mur : 60 ans

Prédominance féminine

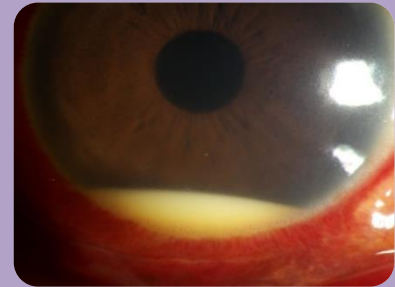


Maladie de Behçet

*Vascularite des vaisseaux de
tout calibre*

Adulte jeune : 30 ans

Prédominance masculine

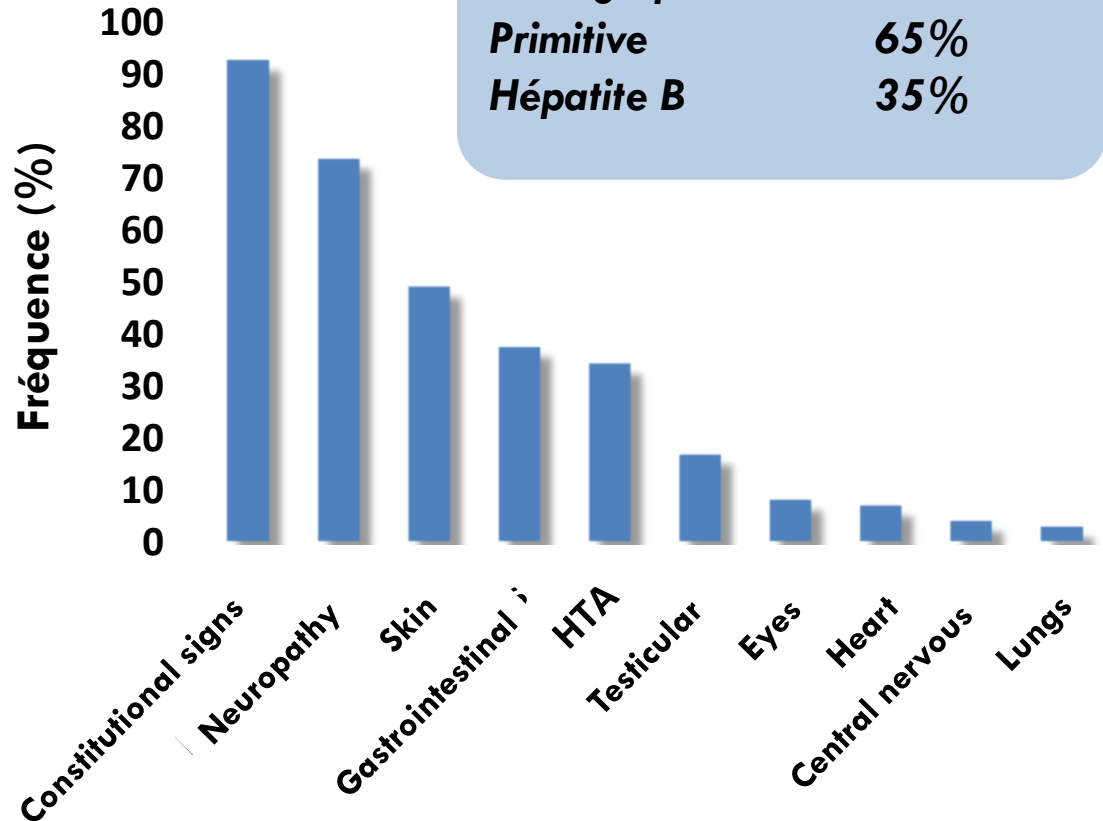


Périartérite noueuse

- Prédominance masculine (1,7 hommes pour 1 femme)
- Age médian 51 ans



Livedo reticularis



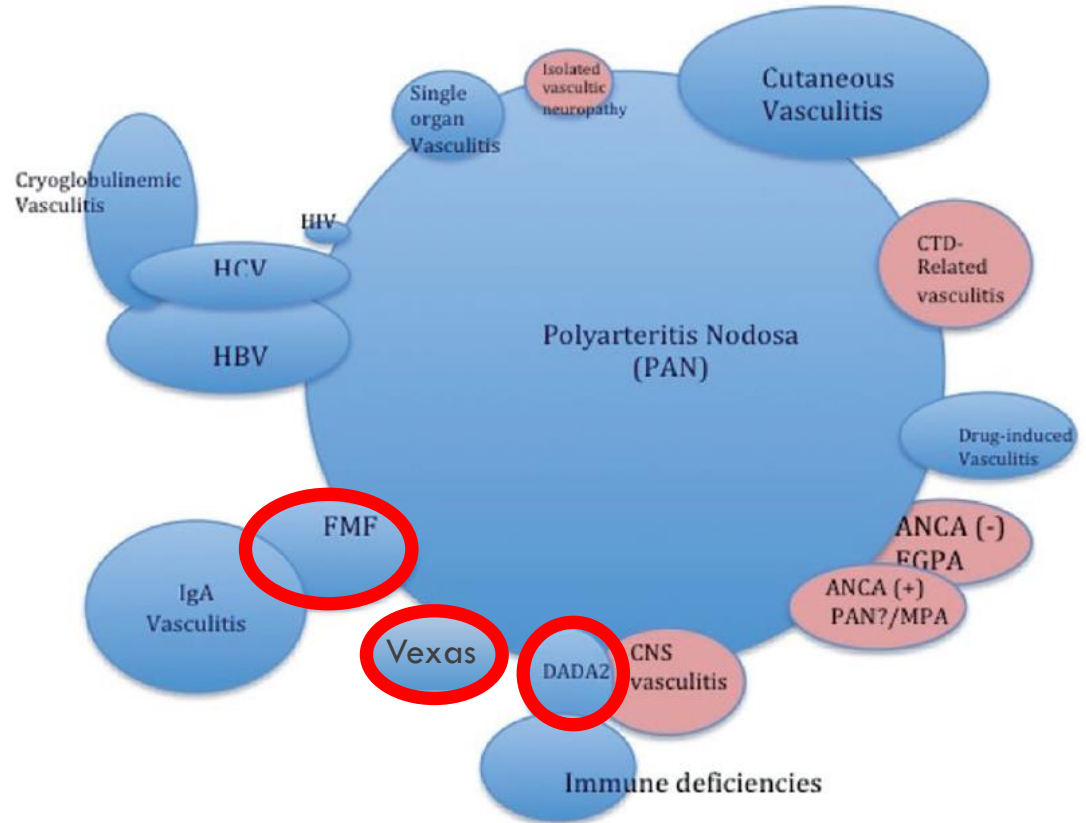
Photographie de 1963 à 2005:

Primitive 65%

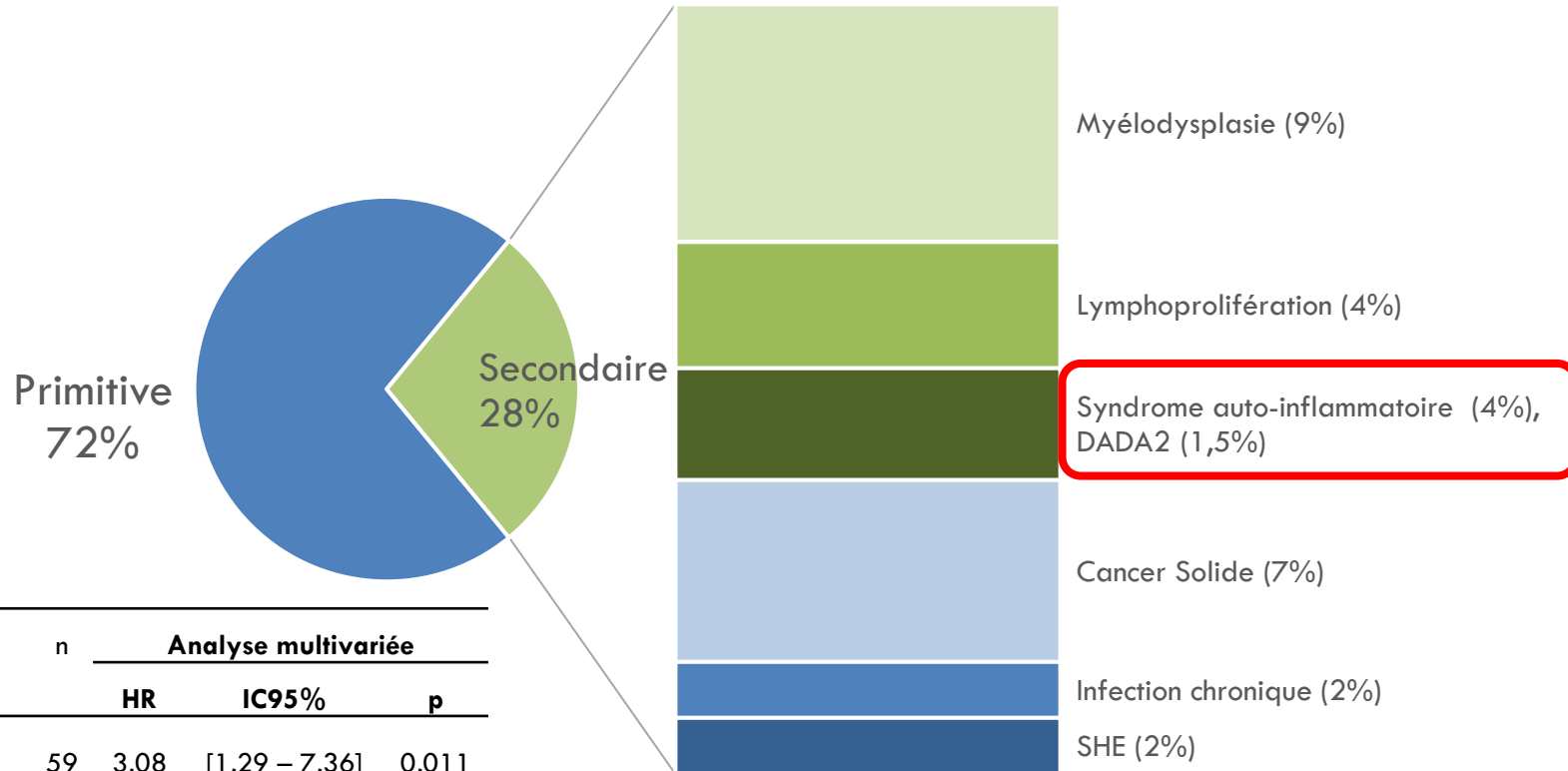
Hépatite B 35%

Périartérite noueuse depuis 2005

- Plusieurs/nouveaux phénotypes
- Formes primitives
- **Formes secondaires dominées par les maladies auto-inflammatoires et les infections**



Périartérite noueuse depuis 2005

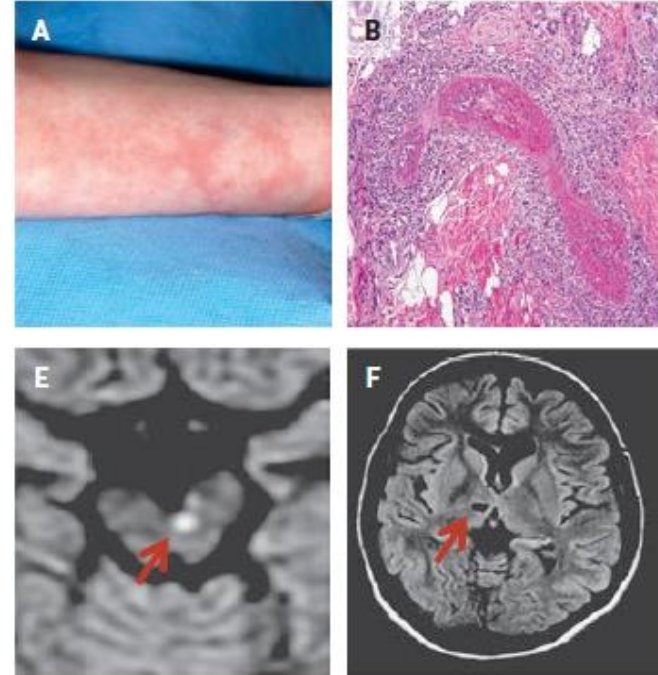


Mortalité

| Variable | n | Analyse multivariée | | |
|--------------------|----|---------------------|---------------|-------|
| | | HR | IC95% | p |
| Age >65 ans | 59 | 3,08 | [1,29 – 7,36] | 0,011 |
| Purpura nécrotique | 26 | 3,55 | [1,43 – 8,80] | 0,006 |
| PAN secondaire | 52 | 2,94 | [1,25 – 6,89] | 0,013 |

PAN par déficit en ADA2 – Mutations germinales

- Maladie autosomique récessive liée à des mutations bialléliques de *ADA2* (*CECR1*)
- Manifestations cliniques:
 - Fièvre
 - AVC lacunaires précoces
 - Livedo racemosa, vascularite nodulaire
 - Autres: hypertension portale, déficit immunitaire, érythroblastopénie, neutropénie
- Déséquilibre de la différenciation des monocytes en faveur des monocytes M1
- 6,8% des adultes avec PAN primitives ont de rares variants faux-sens de *ADA2*



Schnappauf, ACR Congress, 2018
Navon Elkan, N Engl J Med, 2014
Zhou, N Engl J Med, 2014

PAN par déficit en ADA2

■ Traitements proposés

- Apport exogène d'ADA2
- Anti-TNF
- Allogreffe de CSH en cas de déficit immunitaire profond

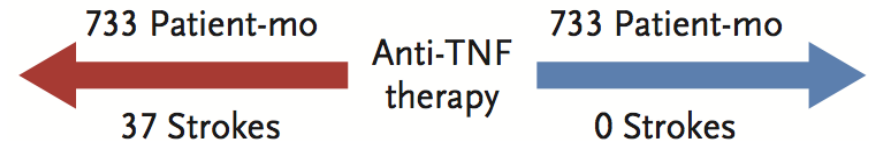
■ Etude ouverte

- Clairance très rapide de l'ADA2 exogène
- Efficacité des anti-TNF sans signal de mauvaise tolérance

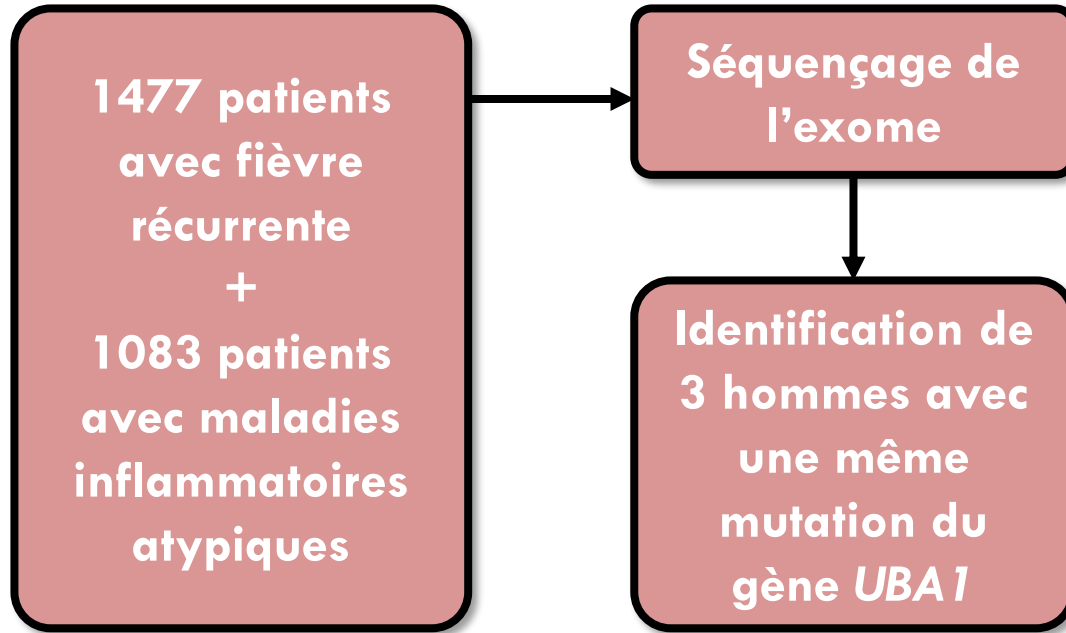
No. of Strokes and Recurrence Rate in 15 Study Patients

| | Patient-Mo | No. of Strokes | Recurrence Rate |
|----------------------------|------------|----------------|-----------------|
| Before Anti-TNF Initiation | 2077 | 55 | 0.025 |
| After Anti-TNF Initiation | 733 | 0 | 0.000 |

No. of Strokes in 15 Study Patients with Matched Timeline



Maladies inflammatoires chroniques et inexpliquées de l'adulte

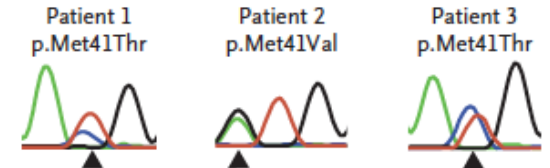


Periodic Fever Database and Undiagnosed Diseases Program
Exome sequencing
2560 Persons

Protein ubiquitylation gene ontology
841 Genes

Intolerant to haploinsufficiency (pLI score >0.9)
Novel variants (<1 in gnomAD)
Shared variants in cases

UBA1 p.Met41Val/Thr



| | | | | | | | | | |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mosaic | A | C | G | G | T | G | A | C | G |
| Reference | A | T | G | A | T | G | A | T | G |

Description d'une nouvelle maladie

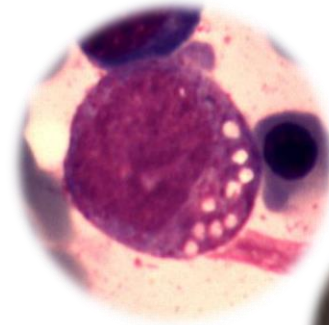
Vacuoles

E₁ enzyme

X-linked

Autoinflammatoire

Somatic mutations



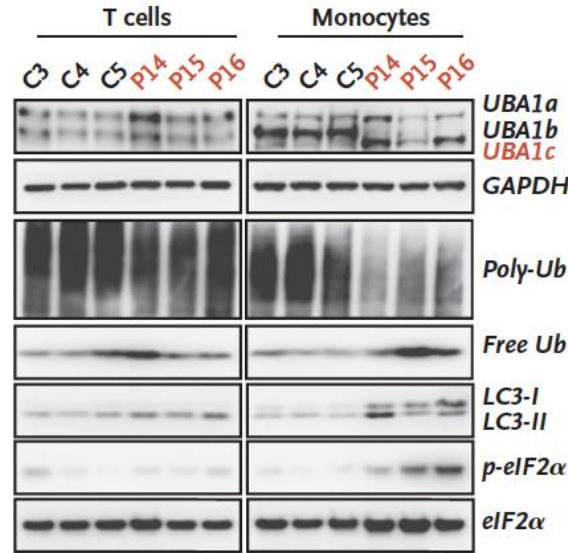
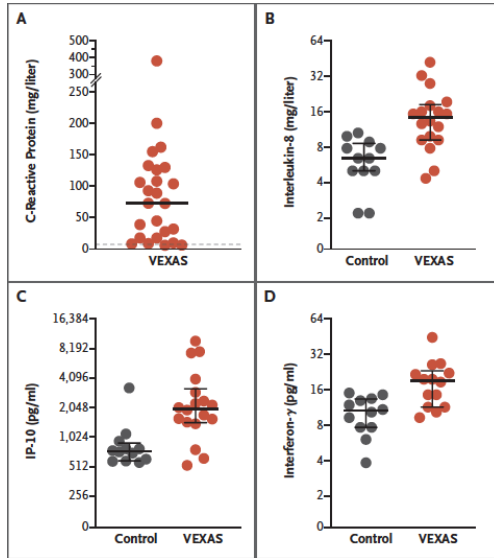
Autres causes
OH
Carence cuivre, Intox zinc
Hémopathies myéloïdes



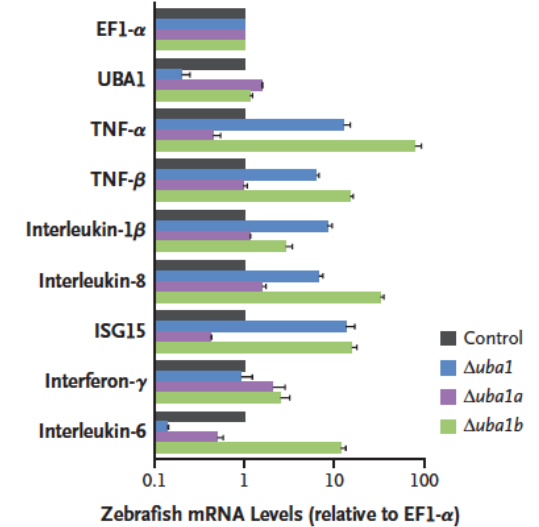
Spectre clinico-biologique du VEXAS

| Characteristic | Participants (N=25) | | |
|---|---------------------|--|-------------|
| Demographic characteristics | | | |
| Male sex — no. (%) | 25 (100) | Laboratory findings | |
| Median age at onset (range) — yr | 64 (45–80) | Median C-reactive protein (IQR) — mg/liter | 73 (18–128) |
| Died before the current study — no. (%) | 10 (40) | Median ESR (IQR) — mm/hr | 97 (64–124) |
| Genetic characteristics | | Current or past treatment | |
| Somatic <i>UBA1</i> (NM_003334.3) variant (p.Met41) — no. (%) | 25 (100) | Glucocorticoids — no. (%) | 25 (100) |
| p.Met41Thr (c.122T→C) | 15 (60) | Median no. of synthetic DMARDs (IQR) | 2 (1–3) |
| p.Met41Val (c.121A→G) | 5 (20) | Median no. of biologic or target synthetic DMARDs (IQR) | 2 (0.5–3) |
| p.Met41Leu (c.121A→C) | 5 (20) | Diagnostic or classification criteria that were met — no. (%) | |
| Key clinical features | | Relapsing polychondritis | 15 (60) |
| Fever — no. (%) | 23 (92) | Sweet's syndrome | 8 (32) |
| Skin involvement — no. (%)† | 22 (88) | Myelodysplastic syndrome | 6 (24) |
| Pulmonary infiltrate — no. (%) | 18 (72) | Multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance | 5 (20) |
| Ear and nose chondritis — no. (%) | 16 (64) | Polyarteritis nodosa | 3 (12) |
| Venous thromboembolism — no. (%) | 11 (44) | Giant-cell arteritis | 1 (4) |
| Macrocytic anemia — no. (%) | 24 (96) | | |
| Bone marrow vacuoles — no./total no. (%) | 18/18 (100) | | |

Impact de la mutations somatiques de UBA1



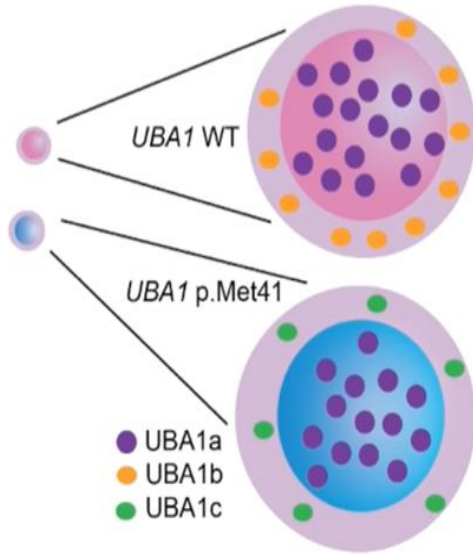
Etude fonctionnelle de la mutation chez le Zebrafish



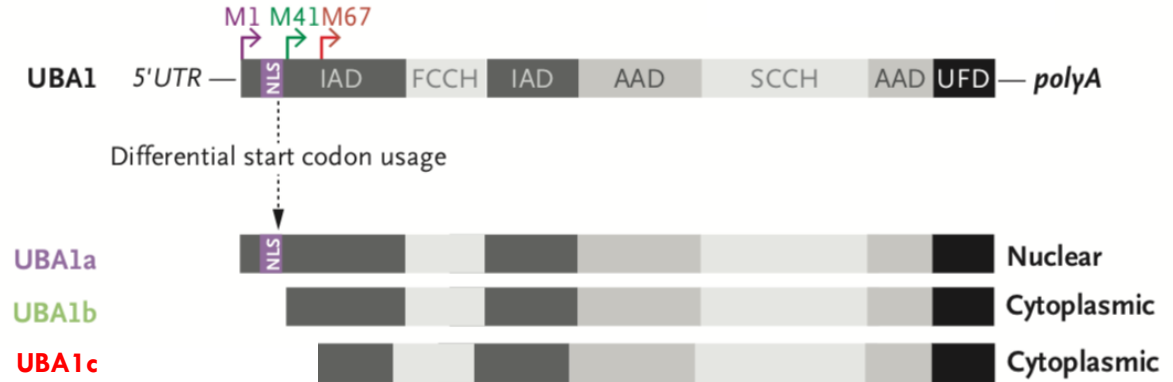
- Rôle pathogène de la mutation montré chez le zebrafish
- Recherche possible de la mutation chez les patients suspects
- Traitement non codifié

Conséquences des anomalies de la M41 : Une isoforme courte

Cellule saine



Cellule « VEXAS »



Vascularites cryoglobulinémiques

1) Cryoglobulinémie

Immunoglobulines circulantes précipitant au froid et soluble au chaud

Taux variables non corrélés à la sévérité clinique

Cryoglobulines caractérisées en 3 types distincts



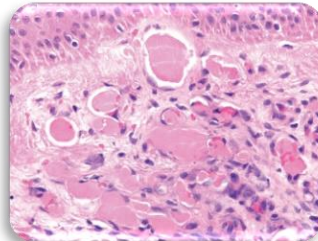
| | Type I | Type II | Type III |
|--------------------|-------------------------|---|--------------|
| Causes | Lympho-proliférations B | Infections (VHC+++ , VHB) Maladies auto-immunes Lymphomes B | |
| Cryoglobuline, g/L | 1-30 | 0,5-2 | 0,05-0,5 |
| Immunofixation | IgM > IgG > IgA | IgM kappa | - |
| Facteur rhumatoïde | - | + | + ou - |
| Fraction C4 | Normale | ↓ ou ↓↓ | Normale ou ↓ |

2) Vascularite avec dépôts de complexes immunes des vaisseaux de petit calibre

CRYOGLOBULINEMIE MONOCLONALE (type I)

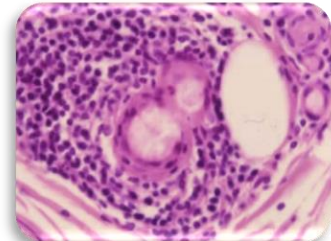
Occlusion vasculaire > vascularite

- Phénomène de Raynaud
- Ulcères, nécroses distales
- Œdème et douleur extrémités
- Syndrome d'hyperviscosité



CRYOGLOBULINEMIE MIXTE (types II et III)

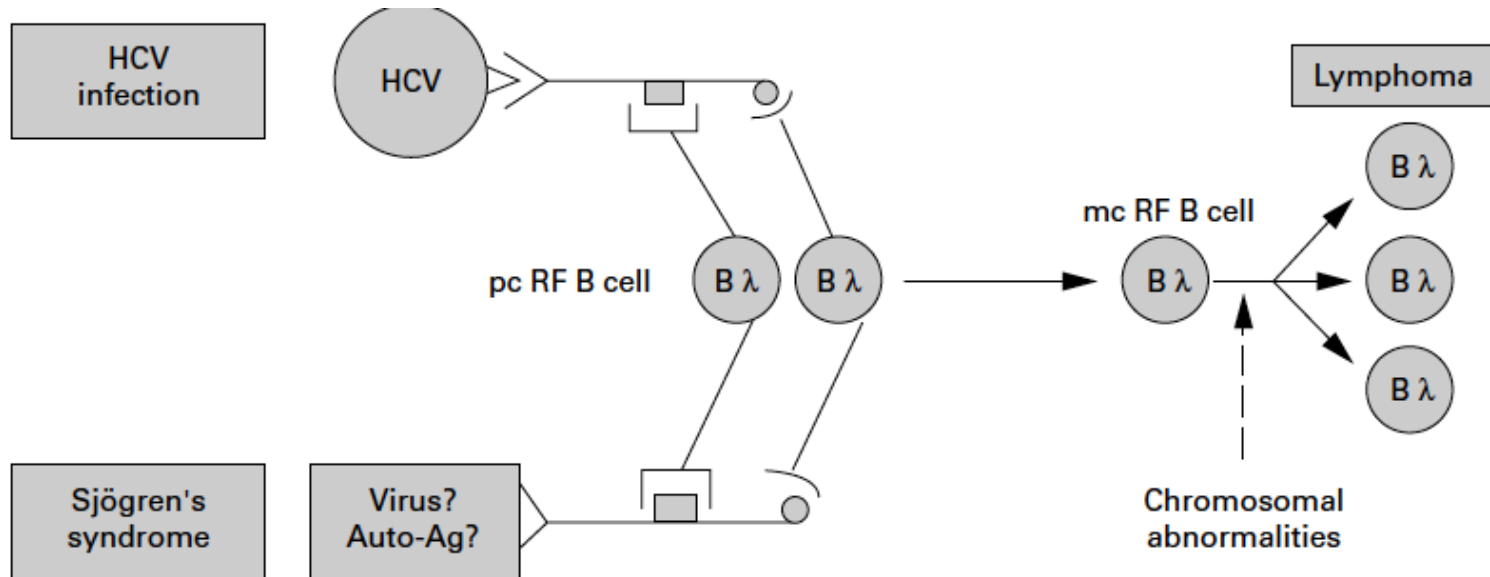
- Purpura vasculaire +++
- Neuropathie périphérique
- Arthralgies, arthrites
- Atteinte rénale



Vascularites cryoglobulinémiques

Stimulation antigénique chronique

Autonomisation

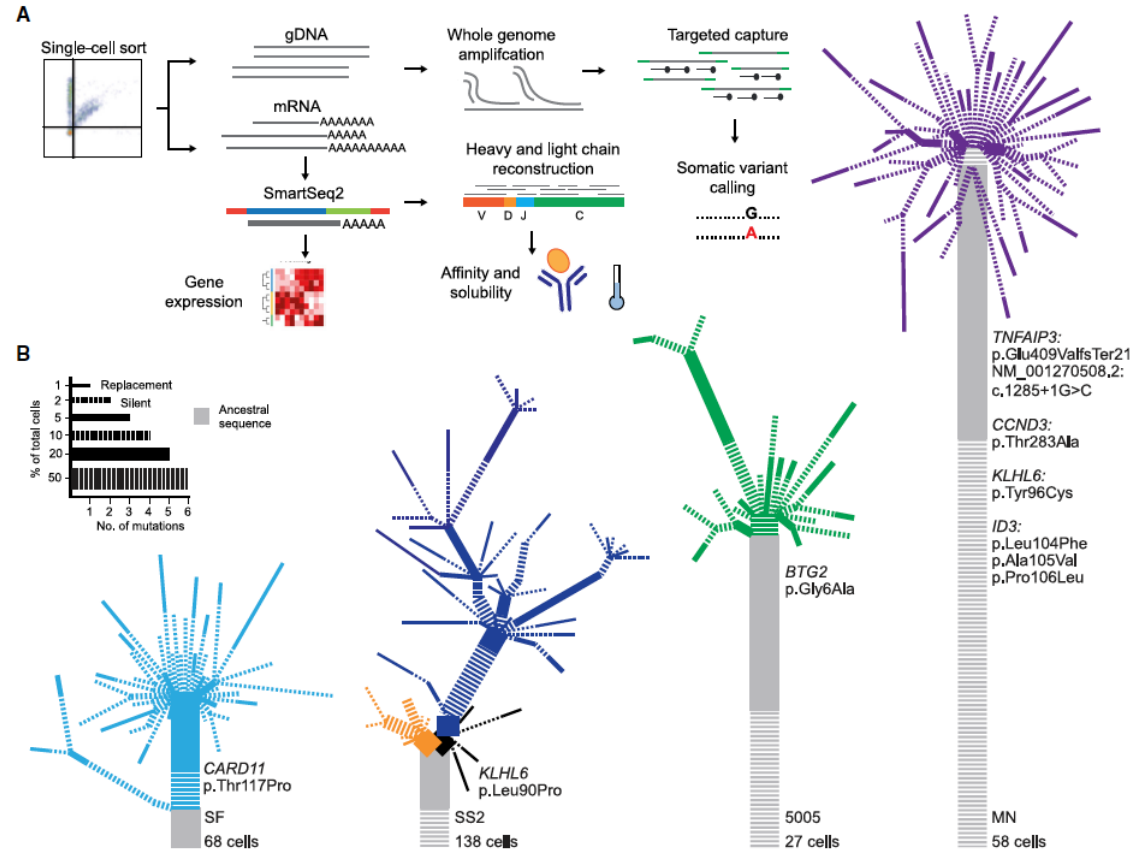


Vascularites cryoglobulinémiques

Quatre patients avec SSp

Lymphocytes B circulants produisant les auto-anticorps pathogènes accumulant des mutations clonales de gènes régulant la prolifération des cellules B et les mutations V(D)J (CARD11 GoF, inactivation TNFAIP3, KLHL6 LoF)

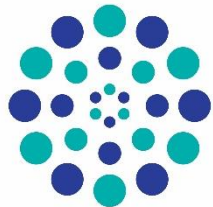
Données illustrant la cascade de mutations somatiques menant à la production d'un auto-anticorps pathogène



Take home messages

- **Maladie inflammatoire vasculaire le plus souvent primitive**
- **Spectre des étiologies génétiques en expansion**
- **Mutation ADA2 et hapolinsuffisance A20 : modèles de vascularites par mutations germinales**
- **VEXAS et mutation UBA1, vascularites cryoglobulinémiques et mutations CARD11 et KLHL6 : modèle de vascularites par mutations somatiques**
- **Traitement des formes génétiques reposant volontiers sur les thérapies ciblées : DADA2 (anti-TNF +++), VEXAS (to be defined...)**

Remerciements



GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

Loic Guillevin
Xavier Puéchal
Investigateurs +++

VEXAS Study group

Olivier Kosmider
Arsène Mekinian
Sophie Georgin-Lavialle



Collaborations

Darragh Duffy
Marie Templé
David Beck
Hang Korng Ea
Barbara Burroni
Pierre Sohier



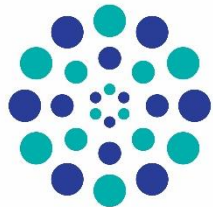
INSERM U970 - PARCC

Team 8



Pierre-Louis Tharaux
Olivia Lenoir
Léa Dionet

Remerciements



GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

Loic Guillevin
Xavier Puéchal
Investigateurs +++

VEXAS Study group

Olivier Kosmider
Arsène Mekinian
Sophie Georgin-Lavialle



Collaborations

Darragh Duffy
Marie Templé
David Beck
Hang Korng Ea
Barbara Burroni
Pierre Sohier



INSERM U970 - PARCC

Team 8



Pierre-Louis Tharaux
Olivia Lenoir
Léa Dionet