

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

Les vascularites pédiatriques : PAN et vascularite à ANCA

RÉSUMÉ : Les vascularites pédiatriques de type PAN (périartérite noueuse) et vascularites associées aux ANCA (*Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies*) sont des pathologies rares et, à ce titre, présentent un délai diagnostique encore important. Le recours à un centre de référence pédiatrique travaillant en collaboration avec des équipes de médecine interne adulte spécialisées dans les vascularites paraît nécessaire.

Des critères diagnostiques pédiatriques sont maintenant disponibles; les scores de sévérité restent à développer en pédiatrie. Certaines caractéristiques phénotypiques des vascularites doivent faire évoquer des formes monogéniques.

Bien que ces pathologies comportent de nombreux points communs avec les formes débutant à l'âge adulte, les formes pédiatriques ont des spécificités, notamment en termes de facteurs de gravité. Le pronostic à l'âge adulte est probablement moins bon que ce que l'on pouvait penser et doit astreindre à une transition rigoureuse et à un traitement d'entretien sur la durée.

Le faible effectif de ces pathologies pose une limite certaine en termes d'études cliniques, en particulier pour les études sur les traitements, encore largement calquées sur celles des adultes. Les recommandations SHARE vont permettre une harmonisation des pratiques à travers l'Europe.



→ F. UETTWILLER

Service de Rhumatologie pédiatrique,
Unité transversale d'Allergologie
et Immunologie clinique,
TOURS.

La périartérite noueuse

La périartérite noueuse (PAN) est caractérisée par une atteinte inflammatoire nécrotique des vaisseaux de moyen et petit calibre, selon la classification de Chapel Hill. Il n'existe pas d'épidémiologie exacte de la périartérite noueuse pédiatrique: une étude française compte 29 cas de PAN sur une période de 20 ans (1986-2006) suivis à l'hôpital Necker-Enfants Malades, soit moins de 2 enfants par an pour un médecin exerçant dans un centre de référence [1]. Le *sex ratio* est de 1 avec un âge de début de $9 \pm 3,5$ ans (1-16 ans).

L'étiologie des PAN reste inconnue, mais l'hypothèse d'une cause infectieuse est soulevée. Plusieurs publications évoquent les infections à streptocoques β -hémolytiques, surtout dans les formes cutanées. Les PAN associées au VHB (virus de l'hépatite B) restent rares chez

l'enfant, contrairement à l'adulte. Plus récemment, les vascularites liées à des mutations monogéniques ont été décrites.

Alors que, chez les adultes, la PAN se différencie en PAN cutanée et systémique, la PAN pédiatrique est classée en quatre sous-types: cutané (près de 30 %), systémique, microscopique et associé à une infection à VHB. Les critères de classification suivants ont été définis: atteinte histologique (évidence d'une atteinte de vascularite nécrosante dans des artères de petit ou moyen calibre) ou anomalies angiographiques (anévrismes, sténoses, occlusions d'une artère de moyen ou petit calibre), et l'un des cinq critères suivants:

- atteinte cutanée (**fig. 1**);
- douleur ou sensibilité musculaire;
- hypertension;
- neuropathie périphérique;
- atteinte rénale.



FIG. 1 : Nodules cutanés de PAN.

Cette classification ne permet pas de distinguer les différentes formes de PAN : la classification de Chapel Hill permet uniquement de différencier la PAN microscopique (caractérisée par une atteinte pauci-immune nécrotique affectant en priorité les petits vaisseaux) des autres formes. Pour certains patients, les critères de classification peuvent être manquants ou incomplets en raison d'une histologie ne retrouvant parfois pas de nécrose fibrinoïde avec destruction des artères de moyen ou petit calibre (qui ne peut être présente que sur certains niveaux de coupe). Par ailleurs, peu d'enfants ont une angiographie. En effet, bien qu'elle soit l'examen de référence, elle demeure un examen invasif. Les autres examens proposés sont le scanner, l'angioscanner ou l'angio-IRM, qui, bien que moins sensibles que l'artériographie, gagnent en popularité en raison de leur accessibilité et de leur facilité de réalisation.

Le diagnostic de PAN doit être évoqué en premier lieu devant l'atteinte cutanée, présente dans 100 % des formes cutanées et dans 50 à 75 % des formes systémiques. Les lésions les plus fréquentes sont les nodules dermohypodermiques, douloureux, situés en majorité sur les membres inférieurs et régressant en 5 à 10 jours. La biopsie doit être précoce au risque de ne pas être informative. Les atteintes cutanées associées sont le livedo *racemosa*, l'œdème des parties molles, le syndrome de Raynaud ou les lésions ulcéreuses. Les symptômes

associés les plus fréquents sont l'hypertension, la fièvre, l'anorexie, le malaise, les myalgies, la fatigue et les symptômes oculaires.

Les manifestations viscérales les plus communes sont les atteintes neurologiques (neuropathie périphérique, mononévrite multiple), digestives ou rénales, et les douleurs testiculaires.

Les atteintes cardiaques et respiratoires sont moins fréquentes que chez l'adulte. Pour autant, de nombreux enfants avec PAN cutanée ont de la fièvre et des marqueurs inflammatoires élevés ; près de la moitié d'entre eux ont des signes musculaires, une atteinte articulaire et 20 % une neuropathie périphérique [2].

Au niveau biologique, aucun test ne permet de poser le diagnostic : on retrouve une augmentation des marqueurs de l'inflammation, des ANCA négatifs ; la CRP et la VS semblent plus élevées dans la PAN cutanée. Le bilan doit également comprendre la recherche d'atteinte d'organe, adaptée aux symptômes. Dans la série des 29 enfants suivis à l'hôpital Necker [1], la médiane du diagnostic était de 37 jours (5-1 580). Quatre cas avaient été diagnostiqués arthrite juvénile systémique, 3 rhumatismes articulaires aigus, 3 Kawasaki, 1 lupus. Dans 7 cas, l'absence initiale de manifestations cutanées pouvait expliquer l'erreur diagnostique.

Le traitement est basé sur des études réalisées chez l'adulte ; il repose sur l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide IV (CYC). Les corticoïdes sont administrés à la dose de 1 à 2 mg/kg/j, par voie veineuse en cas d'atteinte d'organe menaçante, et sur une durée de plusieurs mois à années. Près d'un quart des patients de l'étude italienne ayant une atteinte de type PAN cutanée ont reçu du cyclophosphamide. Le fort risque d'infertilité et de cancers secondaires avec le CYC implique d'étudier des schémas de traitement alternatifs, basés

sur le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil (MMF).

L'étude MYPAN étudie le MMF chez les enfants en étude de non-infériorité par rapport au CYC. L'approche de cette étude est de type bayésienne, mettant en avant l'opinion d'expert sur le critère rémission à 6 mois, le nombre d'enfants à inclure pour obtenir un *p* satisfaisant étant de 513 enfants par bras (30 ans pour les recruter !). Quelques cas de traitement par plasmaphérèse ont montré de l'efficacité. En cas d'ischémie, l'anticoagulation associée peut être utile. De nouvelles thérapies antiplaquettaires sont à l'étude (iloprost, argatroban...). Pour la forme cutanée, des mesures physiques (jambes surélevées) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont proposés en première intention, de petites doses de corticostéroïdes étant utilisées en cas de forme modérée ou persistante. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de forme sévère, en particulier accompagnée d'ulcérations. Enfin, en cas de doute sur une infection streptococcique associée, un traitement antibiotique peut être proposé.

Le pronostic de la PAN pourrait être évalué par un *Pediatric five-factor score* développé en s'inspirant de celui de l'adulte (> 65 ans, symptômes cardiaques, gastro-intestinaux et insuffisance rénale) : les symptômes gastro-intestinaux semblent être de très mauvais pronostic chez l'enfant.

Dans une étude portant sur 52 patients suivis dans 8 centres de référence italiens avec un suivi moyen de 6,2 ans (médiane de 5,4), lors du dernier suivi, 27 patients (52 %) étaient en rémission sans traitement, 17 (33 %) en rémission sous traitement et 6 (11 %) avaient une maladie active ou présentaient des rechutes. Deux patients étaient décédés d'une atteinte cérébrale (4 %). Les séquelles étaient représentées par deux neuropathies périphériques et une amputation de doigts. L'atteinte des

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

nerfs crâniens était significativement corrélée à un pronostic moins bon. La présence d'une hypertension d'origine rénale ou de convulsions était significativement corrélée au développement d'atteinte d'organe irréversible. On peut néanmoins s'interroger, chez ces patients les plus sévèrement atteints, sur l'existence de mutations monogéniques susceptibles d'expliquer leur phénotype particulier. L'évolution des patients ne pouvait pas être prédite par l'histologie ou par les autres signes cliniques ; il n'y avait pas de différence nette pour les groupes cutanés/systémiques/cutanés avec symptômes extra-cutanés entre le taux d'amputations, l'usage des corticoïdes ou la rémission sans corticoïdes.

Les vascularites à ANCA

Les vascularites associées aux ANCA (*Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies*) comprennent la granulomatose avec polyangéite (GPA, ou maladie de Wegener), la polyangéite microscopique (MPA, ou micropolyangéite), la polyangéite granulomateuse éosinophilique (EGPA, ou syndrome de Churg et Strauss) et la vascularite limitée au rein.

Dans une large cohorte de 117 enfants [3] suivis pour une vascularite à ANCA, une majorité de patients est féminine (environ 70 %) contrairement aux cohortes d'adultes. L'incidence globale des vascularites à ANCA est difficile à déterminer, mais elle est beaucoup plus rare que chez l'adulte. Les GPA sont majoritairement représentées (65 %), puis viennent les polyangéites microscopiques (15 %), la vascularite limitée au rein (4 %), la polyangéite granulomateuse éosinophilique (2 %) et les autres vascularites à ANCA (14 %). Pour les enfants présentant une GPA, l'âge médian de diagnostic est de 14,2 ans (4-17) et le délai moyen de diagnostic est de 2,7 mois (0-49). Les atteintes les plus fréquentes sont de type systémique (90 %), pulmonaire (80 %), ORL (50 %) et rénal (75 %).

Les critères de classification sont (au moins trois de ces critères) :

- l'histopathologie (inflammation granulomateuse dans la paroi d'une artère, ou en périvasculaire ou extravasculaire) ;
- l'atteinte des voies aériennes supérieures ;
- l'atteinte laryngo-trachéo-bronchique ;
- l'atteinte pulmonaire ;
- les ANCA positifs (anti-PR3 essentiellement et anti-MPO dans une proportion plus élevée que chez l'adulte) ;
- l'atteinte rénale (pauci-immune dans la majorité des cas).

Les symptômes ORL sont les plus fréquents et souvent présents de façon précoce : épistaxis, sinusite, perforation de la cloison nasale, destruction du cartilage nasal mais aussi aphtes, otite, mastoïdite, sténose sous-glottique. Plus d'un patient sur deux présentent des plaintes articulaires et/ou une atteinte ophtalmologique (conjonctivites et épisclérites). L'atteinte cutanée concerne environ 50 % des enfants, essentiellement avec des lésions de purpura évoquant un purpura rhumatoïde, mais également des lésions de panniculite ou d'urticaire. Les signes généraux sont fréquents. Le bilan biologique permet de préciser la spécificité des ANCA, l'importance de l'atteinte inflammatoire, mais surtout de faire le bilan des atteintes viscérales, en particulier de l'atteinte rénale.

Une étude récente compare les MPA et les GPA [4] chez 440 patients, dont 48 avec une MPA. Les patients atteints de MPA sont significativement plus jeunes (médiane de 11 *versus* 14 ans). Les symptômes généraux sont comparables, mais il y a moins de manifestations pulmonaires. Les atteintes rénales sont comparables en termes de fréquence mais tendent à être plus graves. Il n'y a évidemment pas d'atteintes des VAS (voies aériennes supérieures) chez les patients atteints de MPA, mais davantage d'atteintes gastro-intestinales.

Le but majeur des traitements est la préservation de la fonction rénale dans le traitement des vascularites associées aux ANCA. Leur traitement est assez similaire aux traitements utilisés chez les adultes, avec pour schéma principal : corticostéroïdes et boli de CYC (6 à 10 boli de 500 à 1000 mg/m²) (max. 1,2 g toutes les 3 à 4 semaines). L'étude en cours PERPS (NCT01750697) internationale, multicentrique, étudie le rituximab chez les enfants nouvellement diagnostiqués ou rechutant. Pour la rémission, l'AZT est plus adapté que le MMF après une induction par CYC (étude IMPROVE). De nouvelles thérapeutiques comme les anticorps monoclonaux anti-CD52 (alemtuzumab), mépolizumab (anti-IL5), le CTLA4-Ig mais aussi les échanges plasmatiques sont à l'étude, le but étant l'épargne cortisonique. Le traitement d'entretien est conseillé pour au moins 18 mois à 2 ans. Les traitements sont comparables dans la GPA et dans la MPA, avec l'utilisation du CYC en combinaison chez près de 3/4 des patients, voire de la plasmaphérèse chez 1 patient sur 5 [4].

D'une façon générale, d'après l'étude du GFEV (Groupe français d'étude des vascularites), les vascularites pédiatriques sont grevées de 11 % de décès, surtout en ce qui concerne les vascularites systémiques nécrosantes. Les séquelles de la GPA sont une surdité (6 cas), une destruction du cartilage du nez et de l'oreille [4] (**fig. 2**), une sténose sous-glottique [4], des déformations nasales [3],



FIG. 2 : Atteinte ORL d'une granulomatose avec polyangéite.

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

une insuffisance rénale terminale [2] ou une protéinurie persistante [3]. Sur les 6 EGPA, 4 ont des cardiomyopathies ou péricardites confirmant la haute fréquence des atteintes cardiaques [4]. Les taux de rechute sont de 33 % pour les MPA, 50 % pour les EGPA et 83 % pour les GPA. Ils semblent similaires dans la PAN (environ 75 %) [5]. Enfin, ils augmentent après 18 ans dans les deux groupes, les ANCA ayant plus de rechutes graves et de séquelles. Lors de la rechute, les manifestations cliniques sont équivalentes aux symptômes initiaux dans 50 % des cas. Il se pourrait que la tendance soit à la diminution des traitements par les pédiatres avant la transition ou la perte des patients lors du processus de la transition [5].

On ne peut évoquer les vascularites pédiatriques sans décrire la découverte récente des vascularites systémiques liées à des mutations monogéniques. Le déficit en ADA2 (adénosine désaminase 2), par mutation du gène *CECR1*, a été initialement décrit comme une périartérite noueuse avec atteinte cérébrale. Les symptômes cutanés, en particulier le livedo, sont très fréquents [6, 7]. Les descriptions de cas sont de plus en plus nombreuses, avec un spectre clinique qui s'élargit : déficit immunitaire, atteintes neurologiques inflammatoires sans atteintes cutanées, lupus à début précoce... L'hypothèse d'une implication de la voie de l'interféron et/ou de la voie des neutrophiles a été émise [8].

Les traitements usuels des vascularites (corticoïdes et immunosuppresseurs) sont majoritairement inefficaces, contrairement aux anti-TNF. Des greffes de moelle ont également été proposées avec succès. D'autres vascularites monogéniques, comme le SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) ou le CANDLE (*Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome*), peuvent être évoquées



FIG. 3 : Atteinte cutanée dans le cadre d'un SAVI.

devant des présentations inhabituelles de vascularites [9].

Le SAVI se révèle par une atteinte cutanée du nez, des joues et des extrémités, accompagnée d'ulcérations chroniques (fig. 3), puis par une atteinte pulmonaire progressive aboutissant à une hypertension artérielle pulmonaire majeure et une fibrose pulmonaire. Le SAVI appartient aux maladies de type interféronopathies, comme le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS). Le CANDLE est une dermatose neutrophilique par atteinte du protéasome, parfois histologiquement confondue avec une vascularite neutrophilique ou leucocytoclasique. Elle est également associée à une dysrégulation de l'interféron de type 1. Dans ces deux pathologies, les inhibiteurs de JAK, ciblant la voie de l'interféron, semblent prometteurs. Ces formes monogéniques doivent être recherchées en cas de début très précoce, de symptômes inhabituels ou sévères, de cas familiaux, de consanguinité, d'atteinte neurologique grave ou de déficit immunitaire associés.

Conclusion

En conclusion, les vascularites pédiatriques de type PAN et vascularites associées aux ANCA sont des pathologies rares : le recours à un centre de référence

pédiatrique travaillant en collaboration avec des équipes de médecine interne adulte spécialisées dans les vascularites paraît nécessaire. La génétique fait des progrès constants dans l'individualisation de formes de vascularites monogéniques, qui doivent être évoquées devant des phénotypes ou des antécédents familiaux remarquables.

L'évolution à l'âge adulte est émaillée de rechutes nécessitant une transition rigoureuse et un traitement d'entretien maintenu dans le temps. D'une manière générale, les traitements sont encore à préciser dans la population pédiatrique, mais les faibles effectifs sont un frein à la mise en place d'études cliniques. Des approches statistiques adaptées en rapport avec la faible incidence et les recommandations SHARE (*Single Hub Access for Pediatric Rheumatology in Europe*) vont permettre une harmonisation des pratiques à travers l'Europe.

Bibliographie

1. MERLIN E, MOUY R, PEREIRA B *et al.* Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine*, 2015;82:251-257.
2. BANSAL NK, HOUGHTON KM. Cutaneous polyarteritis nodosa in childhood: a case report and review of the literature. *Arthritis*, 2010;2010:687547.

3. CABRAL DA, URIBE AG, BENSELER S *et al.* Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum*, 2009;60:3413-3424.
4. CABRAL DA, CANTER DL, MUSCAL E *et al.* Comparing presenting clinical features of 48 children with microscopic polyangiitis (MPA) against 183 having granulomatosis with polyangiitis (GPA). An ARChive study. *Arthritis Rheumatol*, 2016. doi: 10.1002/art.39729. [Epub ahead of print]
5. IUDICI M, PUECHAL X, PAGNOUX C *et al.* Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:1959-1965.
6. ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO AK *et al.* Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*, 2014;370:911-920.
7. NAVON ELKAN P, PIERCE SB, SEGEL R *et al.* Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*, 2014;370:921-931.
8. BELOT A, WASSMER E, TWILT M *et al.* Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014;12:44.
9. MUNOZ J, MARQUE M, DANDURAND M *et al.* [Type I interferonopathies]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:653-663.

Remerciements aux équipes de Dermatologie et de l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie de l'hôpital Necker-Enfants Malades pour la mise à disposition de l'iconographie.

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

De nouveaux résultats pour Onytec

Après une première étude multicentrique, randomisée et contre placebo, qui avait montré en 2009 une supériorité statistiquement significative d'Onytec sur le vernis à ongles à base de ciclopirox 8 % non hydrosoluble, un nouvel essai clinique randomisé, conduit en double aveugle avec évaluateur en aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance d'Onytec *versus* amorolfine 5 % chez 120 patients atteints d'une onychomycose légère à modérée. Les patients ont tous été traités pendant 48 semaines.

La guérison complète (confirmée par un examen microscopique à l'hydroxyde de potassium et une culture mycologique négatifs ainsi qu'un ongle totalement sain) a été obtenue à la semaine 48 pour 35 % des patients traités par Onytec contre 11,7 % pour ceux du groupe amorolfine 5 %.

La guérison mycologique a été obtenue dès la semaine 24 chez 58 patients sur les 60 du groupe Onytec contre 52 sur les 60 du groupe amorolfine 5 % et a été confirmée à la semaine 48 chez tous les patients traités par Onytec contre 81,7 % du groupe amorolfine 5 %. Aucun événement indésirable sévère n'a été rapporté dans les deux groupes. Il est à noter que l'efficacité antifongique de l'amorolfine 5 % a diminué après 24 semaines de traitement. Ce constat pourrait s'expliquer par l'apparition de souches résistantes à l'amorolfine 5 %.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Bailleul.