



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Périartérites noueuses systémiques et cutanées chez l'enfant, étude multicentrique rétrospective : à propos de 20 cas.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 2021 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Hélène Rouault**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric Hachulla**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François Dubos**

**Madame le Docteur Delphine Ley**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Héroïse Reumaux**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Liste des abréviations

ADA2	Adénosine déaminase 2
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANCA	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
CECR1	Cat eye syndrome critical region protein 1
CRP	C-réactive protéine
DADA2	Déficit en adénosine déaminase 2
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineux
NFS	Numération formule sanguine
PAN	Périartérite noueuse
PNE	Polynucléaires éosinophiles
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PO	Per os
TNF	Facteur de nécrose tumorale
VS	Vitesse de sédimentation

## Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>Rappels théoriques.....</b>	<b>5</b>
I.    La périartérite noueuse.....	5
A.    Epidémiologie.....	5
B.    Physiopathologie.....	5
C.    Forme systémique chez l'adulte.....	7
D.    Forme cutanée chez l'adulte.....	7
E.    Paraclinique.....	8
F.    Traitements et enjeux.....	8
II.   Diagnostic chez l'enfant.....	10
III.  Evolution et traitements des périartérites noueuses en pédiatrie.....	12
IV.  Le déficit en adénosine déaminase 2, une nouvelle affection.....	14
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>16</b>
I.    Caractéristiques générales de l'étude.....	16
II.   Population d'étude.....	16
A.    Critères d'inclusion.....	16
B.    Critères d'exclusion.....	16
III.  Définitions.....	17
A.    Périartérite noueuse.....	17
B.    Forme systémique.....	17
C.    Forme cutanée.....	18
D.    Evolution favorable.....	18
E.    Rechute.....	18
IV.  Recueil des données.....	18
V.   Aspects éthiques.....	19
<b>Résultats.....</b>	<b>21</b>
I.    Populations étudiées.....	21
II.   Description clinique des périartérites noueuses.....	22

A.	Formes systémiques.....	22
B.	Formes cutanées.....	24
III.	Données biologiques.....	25
IV.	Données anatomopathologiques.....	27
V.	Données thérapeutiques.....	27
VI.	Données d'évolution.....	30
<b>Discussion.....</b>		<b>34</b>
I.	Résultats principaux.....	34
A.	Manifestations cliniques.....	34
B.	Résultats biologiques.....	35
C.	Résultats histopathologiques.....	36
D.	Données thérapeutiques.....	36
E.	Données d'évolution.....	37
II.	Limites de l'étude.....	38
III.	Perspectives.....	39
<b>Conclusion.....</b>		<b>41</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>		<b>42</b>
<b>Annexes.....</b>		<b>49</b>
Annexe 1 :	Fiche de recueil.....	49
Annexe 2 :	Déclaration d'un traitement informatique.....	50

## RESUME

**Contexte** : La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante bien connue chez l'adulte, contrairement à sa forme pédiatrique. De plus, une nouvelle affection apparaissant dans l'enfance avec des symptômes similaires est décrite depuis peu, mais qui nécessite un traitement différent : le DADA2. Dès lors, l'intérêt d'approfondir les connaissances concernant les périartérites noueuses pédiatriques apparaît essentiel. Une distinction dans la présentation des deux maladies pourrait ainsi être mise en évidence, afin d'améliorer la précocité de leur diagnostic, et donc leur prise en charge.

**Objectif** : Décrire les caractéristiques phénotypiques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des périartérites noueuses, avec une question de fond : leurs signes cliniques pourraient-ils se distinguer de ceux associés aux déficits en adénosine déaminase 2 ?

**Méthode** : Etude descriptive multicentrique permettant de détailler les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives chez 20 enfants présentant un diagnostic de périartérite noueuse, selon les critères de l'EULAR/PRINTO/PRES, en excluant les cas de DADA2. Les dossiers des patients répondant à ces critères et suivis depuis 2005 dans les centres hospitaliers universitaires de Lille, Lyon, et Necker-Enfants malades étaient étudiés, sur la période de mars à octobre 2020.

**Résultats** : 5 enfants avec une forme systémique et 15 enfants avec une forme cutanée étaient inclus. Le sex-ratio était de 1. Le délai médian au diagnostic était d'un mois et l'âge médian de 8 ans (2-13). 100% des formes systémiques avaient alors des signes généraux avec de la fièvre, et 80% des lésions cutanées. Les atteintes viscérales prédominantes étaient rénales (80%), digestives (60%) et neurologiques (60%). Les lésions dermatologiques suivantes étaient majoritaires

dans les deux formes de la maladie : nodules sous-cutanées (85%), érythème (55%), livedo (50%), purpura (25%). Pour les formes cutanées simples, étaient présentes en sus des signes généraux chez 93%, des arthralgies et myalgies chez 67% respectivement et une neuropathie périphérique chez 20%. Au total, 55% des patients montraient une rémission complète sans traitement. La moitié des patients présentaient au moins une rechute, dans un délai médian de 2 ans.

**Conclusion** : Dans notre série, les manifestations de la maladie convergent vers celles des travaux préexistants, ne semblant pas montrer de différence avec celles du DADA2. En revanche l'évolution rencontrée chez nos patients semble plus favorable.



## INTRODUCTION

La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante décrite depuis plus d'un siècle chez l'adulte (1). C'est une maladie rare, avec une prévalence actuelle de 3,1 cas pour 100 000 habitants (2). Parfois fatales, ses atteintes sont aussi à l'origine de séquelles graves parmi lesquelles l'amputation sur ischémie digitale, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle réfractaire, la perforation digestive, l'ischémie mésentérique, ou encore l'infarctus cérébral (3–5).

Si la maladie est maintenant bien connue chez l'adulte (2,6,7), peu d'études sont disponibles pour guider sa prise en charge quand elle survient chez l'enfant. La maladie montre pourtant une sévérité accrue lorsque tel est le cas (8), et ses caractéristiques cliniques et évolutives lui sont bien spécifiques (3,8–10). Des critères diagnostiques pédiatriques sont établis depuis une quinzaine d'années seulement (11). Un autre écueil apparaît concernant sa prise en charge chez l'enfant : son traitement repose sur la corticothérapie, ayant des conséquences délétères majorées en pédiatrie (12).

La maladie se présente sous une forme systémique ou cutanée simple. Pour les formes systémiques, tous les organes peuvent théoriquement être affectés, réalisant un tableau complexe et rarement évocateur à l'origine de diagnostics tardifs. Chez l'enfant ce sont les reins, le système nerveux périphérique et le tractus gastro-intestinal qui sont le plus souvent touchés, avec une mortalité variant selon les études entre 1% et 10% (3,4,9,12,13). Concernant les formes cutanées simples, elles se limitent aux lésions dermatologiques, souvent associées à des atteintes musculo-squelettiques ou nerveuses périphériques dans le même territoire. Si leur évolution reste bénigne, elles ne sont cependant pas sans retentissement avec la présence fréquente d'une altération de l'état général, de troubles de la mobilité, de douleurs invalidantes, voire de séquelles de lésion nécrosantes (3,9,14).

Récemment une nouvelle affection, avec un phénotype très proche de celui de la périartérite noueuse, a été décrite : le Déficit en Adénosine Déaminase 2 (DADA2) (15–17). Cette maladie génétique débute principalement dans l'enfance. Néanmoins,

si sa présentation est similaire, ses implications thérapeutiques et pronostiques divergent (18–20). Sachant que la quasi-totalité des études portant sur la périartérite noueuse chez l'enfant étaient menées avant la découverte de cette autre maladie (3,4,9,13,21,22), nous présumons qu'elles incluaient des patients DADA2. Ainsi une étude de 2019 reprenant une soixantaine de cas de périartérites noueuses ou vascularites semblables diagnostiquées à l'âge pédiatrique retrouvait 15% de cas correspondant en réalité à des DADA2, et dont l'histoire avait été impactée par cette erreur diagnostique (23).

Dès lors, approfondir les connaissances au sujet des périartérites noueuses de forme pédiatrique apparaît sensé. Une distinction dans la présentation clinico-biologique des deux maladies pourrait ainsi être mise en évidence, dans l'intérêt d'améliorer la précocité de leur diagnostic, et donc leur prise en charge.

Notre étude propose de colliger les données des cas de périartérites noueuses pédiatriques diagnostiquées entre 2005 et 2020 dans les centres de Lille, Necker-Enfants malades et Lyon, en excluant les cas de DADA2. L'objectif principal est ici de décrire les caractéristiques phénotypiques, thérapeutiques et évolutives des périartérites noueuses à début pédiatrique, cutanées et systémiques, avec une question de fond : leurs signes cliniques pourraient-ils se distinguer de ceux associés aux DADA2 ?

## RAPPELS THEORIQUES

### I. La périartérite noueuse

#### A. Epidémiologie

La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante touchant spécifiquement les vaisseaux de moyens et petits calibres. C'est une maladie rare, avec une incidence d'environ 7 à 63 cas par million d'habitant par an (2). En pédiatrie, il s'agit d'une vascularite très rare de l'enfant, pourtant 3e cause de vascularite après le purpura rhumatoïde et la maladie de Kawasaki (24,25).

Concernant ces formes débutant pendant l'enfance, l'âge médian au début de la maladie est situé autour de 9 ans, avec un sex-ratio de 1/1 (9,10,21,22). Son apparition ne semble pas montrer de préférence saisonnière (4,9,22,26).

#### B. Physiopathologie

Une vascularite est une maladie définie par la présence d'inflammation dans la paroi vasculaire. La localisation et l'étendue de cette atteinte caractérisent les manifestations cliniques et la sévérité de la maladie.

La périartérite noueuse (PAN) appartient au groupe des vascularites nécrosantes. Les lésions inflammatoires conduisent à une nécrose fibrinoïde des vaisseaux sanguins. Cette altération touche spécifiquement les vaisseaux de moyen et petit calibre.

La physiopathologie de l'inflammation mise en cause n'est pas encore véritablement identifiée. On note cependant qu'une infection récente ou concomitante est fréquemment retrouvée en tant que facteur déclenchant, particulièrement une infection streptococcique ou virale (9,13,14,27–29). Également en ce sens, une association avec le virus de l'hépatite B était historiquement démontrée (30), mais classant désormais la maladie parmi les « vascularites associées à une étiologie probable » et non plus comme une PAN en tant que telle (31).

Ces associations permettent d'évoquer l'existence de mécanismes immuno-pathogéniques, impliqués dans les lésions observées. Ainsi le dépôt de complexes immuns dans la paroi vasculaire, fait partie des hypothèses expliquant le déclenchement de la maladie qui sont largement partagées. Ces dépôts ont été mis en évidence par immunofluorescence (32). L'association de la maladie avec l'hépatite B vérifie cette hypothèse : l'antigène HBs serait à l'origine de la formation de complexes immuns se déposant par la suite au niveau des parois vasculaires et provoquant des lésions inflammatoires par le biais de l'activation du complément puis des polynucléaires neutrophiles (33,34). Une étude Japonaise de 2007 constate la présence d'anticorps anti-complexe phosphatidylserine/prothrombine à taux élevés chez la totalité des patients présentant une PAN cutanée inclus, quand ils n'étaient présents chez aucun des patients contrôles (35). Ces anticorps sont présumés activer la voie du complément conduisant au développement de la PAN. Les lésions inflammatoires ainsi formées seraient à l'origine de l'apparition de micro-anévrysmes et de micro-thrombi expliquant les symptômes de la maladie.

De même, l'association de la maladie avec d'autres maladies auto-immunes, pointée à plusieurs reprises, apporte également un argument allant dans le sens d'une dysfonction dans la réponse immunitaire (36–38).

Cependant, l'origine de la maladie est probablement multifactorielle. Des facteurs génétiques prédisposeraient à une susceptibilité individuelle de développer la maladie (39). En guise d'exemple nous pouvons citer l'association entre l'apparition de signes de PAN et la mutation génétique MEFV mise en cause dans la fièvre méditerranéenne familiale, qui est décrite depuis de nombreuses années

(7,40,41). Récemment des liens ont également été retrouvés entre la mutation du gène CECR1, codant pour une protéine impliquée dans certains processus immunitaires : l'Adénosine Déaminase 2 (ADA2), et le développement de signes PAN parmi d'autres symptômes (15).

### **C. Forme systémique chez l'adulte**

La périartérite noueuse systémique se caractérise par une ou plusieurs atteintes viscérales associées à des signes généraux : musculo-squelettique, gastro-intestinale, neurologique, cardiaque, rénale et cutanée (6,7,42).

Elle est définie selon l'American College of Rheumatology par l'association de trois critères parmi les dix suivants (43):

- Infiltrat granulocytaire ou leucocytaire dans la paroi artérielle sur une biopsie ;
- Anomalies à l'angiographie ;
- Livedo réticulé ;
- Myalgies ;
- Pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg ;
- Mono ou Polyneuropathie ;
- Élévation de la créatininémie ou de l'urémie ;
- Douleurs testiculaires ;
- Hépatite B ;
- Perte de poids supérieure à 4kg.

### **D. Forme cutanée chez l'adulte**

La même maladie peut s'exprimer sous une forme simplement cutanée, se caractérisant alors par son évolution chronique plutôt bénigne (9,44–47).

Le spectre clinique varie entre des formes cutanées pures (48), et des formes impliquant des signes systémiques généraux tels qu'une fièvre, une altération de

l'état général, pouvant avoir un certain retentissement. Des myalgies, arthralgies, et quelques fois des troubles nerveux périphériques dans les territoires présentant une atteinte cutanée peuvent être observés (44–47,49,50).

PAN cutanées et systémiques partagent la même description histopathologique, la distinction sera donc purement clinique, souvent aidée de l'imagerie (26,46).

## **E. Paraclinique**

Compte-tenu des présentations cliniques variables et souvent non spécifiques de la maladie (9), les examens paracliniques sont essentiels au diagnostic. En premier lieu, la biopsie des tissus atteints représente l'examen de choix permettant de confirmer la maladie (31). L'atteinte nécrosante et fibrinoïde des moyens et petits vaisseaux est très spécifique de la PAN (51,52). La biopsie rénale est généralement contre-indiquée en raison de la fréquence de micro-anévrysmes rénaux dans cette pathologie et du risque hémorragique en résultant (2,12,53,54).

Sur le plan biologique un syndrome inflammatoire sera également recherché, avec élévation de la CRP, de la VS, du fibrinogène, et leucocytose. Conséquemment une anémie et une thrombocytose peuvent être aussi retrouvées (7,12,21). La recherche d'auto-anticorps est utile afin d'éliminer un diagnostic différentiel, et d'apporter des arguments en faveur de la périartérite noueuse. Sont fréquemment recherchés les anticorps anti-nucléaires (AAN), anticorps anti-phospholipides, anti-cardiolipine, anti-beta2-GP1, anticorps anti-SSA et SSB (2,55). Dans cette optique le dosage des cryoglobulines et du complément peut aussi être réalisé (2,55).

Secondairement, l'absence d'anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) représente usuellement une aide au diagnostic. Leur présence est en effet associée à la polyangéite microscopique ou à certaines granulomatoses (2,31,56,57).

L'appréciation d'une éventuelle atteinte d'organes en cas de PAN systémique implique l'évaluation de la fonction rénale, cardiaque, et hépatique, à l'aide des :

ionogrammes sanguins et urinaires, créatininémie, bandelette urinaire, troponines, NT-pro BNP, électrocardiogramme, transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubinémie, électrophorèse des protéines plasmatiques. En cas d'anomalie un bilan d'extension devra être réalisé afin d'en caractériser la sévérité (2).

Les formes purement cutanées présentent également un syndrome inflammatoire majeur, marqué par l'élévation de la VS (48,50).

L'imagerie garde une place de choix dans le diagnostic des PAN systémiques (50). Elle recherche principalement des signes d'hypovascularisation associés à l'existence d'anévrysmes des moyennes et petites artères. L'angiographie, considérée comme le gold standard, se révèle très utile dans ce but (12,53). Elle peut être couplée au scanner afin de faciliter la mise en évidence de signes directs ou indirects de défauts de perfusion, mais au prix d'une exposition accrue aux radiations. Afin d'éviter cette exposition, les techniques d'imagerie non irradiantes telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie-doppler, ont également montré leur intérêt dans le diagnostic des PAN ces dernières années (12,55,58).

## **F. Traitements et enjeux**

La PAN est une maladie grave, particulièrement dans sa forme systémique où elle entraîne une mortalité de 20 à 30% chez l'adulte (6,59,60). Elle se présente dans un premier temps sur un mode aiguë, puis évolue avec un taux de rechutes évalué à environ 20% à 5 ans (2,61).

Les facteurs prédictifs de mortalité et d'un risque de rechute élevé peuvent être évalués par le Five-Factor-score (FFS) (59,60). L'âge supérieur à 65 ans, une créatininémie supérieure à 150  $\mu\text{mol/L}$ , la présence d'une cardiomyopathie spécifique, et une atteinte digestive grave sont des marqueurs pronostics défavorables. Le Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), basé sur le retentissement systémique, cutané, pulmonaire, cardiovasculaire et abdominal des

vascularites, évalue l'activité de la maladie et donne ainsi une indication sur le choix des thérapies (61,62).

Le traitement médicamenteux initial repose sur la corticothérapie (63). Selon la sévérité il peut faire recours aux thérapies immunosuppressives, voire aux biothérapies ou aux échanges plasmatiques en cas d'échec (2,30,63).

Le traitement des formes cutanées simples se base sur les AINS, la Dapsone, ou la Colchicine, voire sur une antibiothérapie anti-Streptococcique, qui se sont montrés efficaces dans une majorité d'études. De même l'utilisation des glucocorticoïdes avec succès est largement admise (28,46,48,50,64,65).

## II. Diagnostic chez l'enfant

Bien que la première description de la maladie date de plus d'un siècle, les critères de classification précis restent toujours controversés, notamment chez les enfants. Le diagnostic de PAN en pédiatrie est un diagnostic souvent difficile, compte tenu de sa rareté (21), mais aussi du caractère subaiguë et non spécifique de ses symptômes principaux : fièvre, perte de poids, asthénie, myalgies et arthralgies, livedo, nouures dermo-hypodermiques, céphalées, des troubles digestifs (3,8,9,13,22,55,58)...

Dans la périartérite systémique, tous les organes peuvent être touchés, bien que les poumons soient classiquement épargnés. Chez l'enfant les atteintes nerveuses, rénales et digestives semblent prédominer (3,4,9,10,13,21). L'atteinte rénale se traduit par la présence d'une insuffisance rénale, d'une hypertension, d'un syndrome néphritique, ou plus fréquemment par l'existence d'une protéinurie ou bien d'une hématurie (66).

La Conférence de Consensus d'Ankara en 2008, grâce à la collaboration des comités Européens EULAR (European League Against Rheumatism), PRES (Paediatric Rheumatology European Society) et PRINTO (Paediatric Rheumatology



International Trials Organisation), propose des critères distincts et une classification spécifique pour le diagnostic des vascularites à début pédiatriques (11). Les conclusions rendues sont basées sur une analyse statistique comparative avec une population d'environ 1400 cas, dont les résultats concernant la périartérite noueuse présentent une sensibilité de 90% et une spécificité de 99%. Ces critères relatifs au diagnostic de périartérite noueuse sont désormais établis chez l'enfant par la présence d'anomalies histopathologiques ou angiographiques mettant en évidence une atteinte nécrosante des artères de moyenne et petite taille, associées à l'un des cinq items suivants :

- Atteinte cutanée avec livedo réticulé, nodules sous cutanés, ulcérations, nécrose des extrémités ;
- Myalgies et/ou atteinte musculaire ;
- Hypertension ;
- Neuropathie périphérique, sensitive ou motrice ;
- Atteinte rénale avec protéinurie, hématurie ou clairance rénale diminuée.

La forme cutanée simple est plus fréquente chez l'enfant. Elle se limite aux atteintes cutanées et musculosquelettiques (9,44), ces dernières se traduisant par la présence d'arthralgies, d'arthrites non érosives, ou de myalgies. Le spectre peut également inclure une atteinte nerveuse périphérique dans les mêmes territoires (11,14,26). La frontière avec la forme systémique est donc parfois mince (14,45). Sur le plan dermatologique sont fréquemment retrouvés : des nodules sous cutanés sensibles souvent violacés, des éruptions cutanées maculaires, ainsi que des signes d'atteinte des petits vaisseaux avec l'existence d'un purpura, d'une nécrose des extrémités, d'un phénomène de Raynaud, d'œdèmes ou encore d'un livedo réticulé. Les membres inférieurs et les extrémités sont préférentiellement atteints (3,14,24,44,46).

Les marqueurs biologiques impliqués dans l'aide au diagnostic ne diffèrent pas de ceux présents chez l'adulte (9,12,14,21,55), cependant la réponse inflammatoire semblerait moins élevée (10).

Enfin, considérant le risque accru d'exposition aux radiations, le recours aux techniques d'imagerie non invasives est à privilégier en première ligne chez l'enfant :

notamment l'écho-doppler avec l'exploration spécifique des artères intra-hépatiques, biliaires, rénales et testiculaires (58,67).

### **III. Evolution et traitements des périartérites noueuses en pédiatrie**

Comme chez l'adulte, les PAN débutant chez l'enfant vont de la maladie bénigne, limitée à un ou plusieurs organes, à des formes présentant un risque subséquent de comorbidités et de mortalité (4,24). Les dernières études sont en faveur d'un taux de rechutes et de séquelles plus élevées chez l'enfant (8,68), révélant une sévérité de la maladie majorée. Le taux de mortalité est variable, entre 1 et 10% (3,4,9,12,13,26,53,68) et la proportion de séquelles à long terme est non négligeable, quelle que soit la forme de la maladie : amputation sur ischémie digitale, insuffisance rénale, complications digestives, hypertension réfractaire, infarctus cérébral (3–5). Ceci souligne l'importance d'une prise en charge adaptée.

Chez l'enfant la rémission de la maladie n'est pas corrélée à sa présentation initiale (3). Il n'existe pas de critères pronostiques à court terme tels que le Five Factor Score, utilisé chez l'adulte (59), mais la présence d'une atteinte rénale ou neurologique dès le début de la maladie fait partie des facteurs pronostics péjoratifs avec un risque de séquelles augmenté (4).

Concernant le pronostic à long terme, une majorité de patients ne présentera pas de rechute après l'arrêt de tout traitement (3,4). De ce point de vue, les différentes formes de PAN, l'âge au diagnostic, le sexe, la sévérité du syndrome inflammatoire ne paraissent pas avoir d'impact (3), tandis que l'atteinte digestive serait prédictive d'un risque de rechute accru (13).

Cependant, comparativement aux adultes, les enfants montrent plus de risques de rechute (8,69). Selon certains auteurs, ceci pourrait résulter des réticences à laisser se pérenniser un traitement d'entretien chez l'enfant (10,68). On observe ainsi une large préférence pour une décroissance thérapeutique rapide, notamment en

raison des effets indésirables des traitements, en particulier sur la croissance. La phase du traitement d'attaque également est usuellement plus courte chez l'enfant (10).

Très rarement, des périartérites initialement de formes cutanées évolueront vers des formes systémiques mais ces cas ne semblent pas constituer la règle (3,8,27,64).

Il n'existe pas d'études avec essais cliniques randomisés au sujet de la prise en charge thérapeutique des périartérites noueuses systémiques en pédiatrie, en raison de leur faible incidence. Les traitements sont donc déterminés en fonction des données disponibles chez l'adulte et de l'expérience du clinicien, la corticothérapie en restant le traitement préférentiel de base, généralement à hautes doses jusque 2mg/kg/j. (2,3,22,24,26,63). En traitement d'attaque les glucocorticoïdes sont parfois associés au Cyclophosphamide ou à d'autres traitements immunosuppresseurs selon la sévérité des atteintes viscérales, ce qui semble améliorer le pronostic (4,55,57,66). Le traitement d'entretien est usuellement conduit grâce à la corticothérapie, mais peut aussi faire intervenir le Méthotrexate, le Mycophénolate Mofétil, l'Azathioprine, ou les AINS et la Cochicine, qui ont également montré leur efficacité dans la guérison et la diminution du taux de rechute (3,5,13,22,26).

Récemment l'utilisation des biothérapies incluant les anti-TNF alpha tels l'Infliximab ou l'Etanercept, et les anti-lymphocytes B tel le Rituximab ont présenté une utilité dans les cas réfractaires (57,70–72). Les immunoglobulines sont parfois utilisées. Elles montrent une nette amélioration des symptômes, mais très transitoire (3,73). La plasmaphérèse peut avoir un rôle bénéfique, constituant cependant un traitement de dernier recours (21,74).

Les formes cutanées simples nécessitent aussi un recours à la corticothérapie. D'ailleurs, la durée moyenne du traitement par glucocorticoïdes ne diffère pas en fonction des formes de PAN (3). Parfois un traitement AINS, Colchicine ou Dapsone se montre suffisant. D'autres cas nécessitent l'utilisation de thérapies immunosuppressives. Enfin, compte-tenu d'une association fréquente avec une

infection streptococcique concomitante à l'apparition des symptômes, une antibiothérapie anti-Streptococcique est parfois adoptée (14,46,55,69,70,75).

#### **IV. Le déficit en adénosine déaminase 2, une nouvelle affection**

Le déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2) est une vasculopathie auto-inflammatoire récemment décrite (15,16). Cette maladie débute très majoritairement dans l'enfance et se présente souvent sous la forme clinique et histopathologique d'une périartérite noueuse, plus ou moins associée à des accidents vasculaires cérébraux, des cytopénies et des immunodéficits (15,19,23,76–80). Elle résulte de mutations récessives du gène CECR1 (Cat Eye Syndrome Chromosome Region 1), soit homozygotes ou soit hétérozygotes associées (23,76–78). Son diagnostic se confirme par l'analyse génétique, ou par l'analyse de l'activité de l'adénosine déaminase 2 (ADA2) plasmatique. L'évolution de la maladie est chronique, avec des rechutes récurrentes, répondant aux anti-TNF alpha, et aux corticostéroïdes (76).

L'adénosine déaminase 2, protéine impliquée dans le métabolisme des purines, joue un rôle dans la différenciation des monocytes et la croissance des cellules endothéliales. Son déficit provoque ainsi la surreprésentation de macrophages pro-inflammatoires et la survenue de lésions endothéliales, pouvant donc mimer les atteintes vasculaires et inflammatoires rencontrées dans les PAN (16,17,77).

Le phénotype clinique est variable (23). Il se rapproche le plus souvent des manifestations rencontrées dans la périartérite noueuse : signes cutanés, fièvre, arthralgies, myalgies et atteintes d'organes, notamment neurologique, rénale ou digestive. Les signes cutanés incluent le livedo, les ulcères, le phénomène de Raynaud, les nodules sous-cutanés, le purpura et les nécroses des extrémités (18,19,23,76,79,81,82). L'imagerie peut révéler des sténoses ou anévrysmes des artères rénales, mésentériques, hépatiques et coronaires compatibles avec une périartérite noueuse (15).

Néanmoins, à la lumière des dernières études, on sait désormais que le DADA2 se différencie en réalité de la PAN sur plusieurs aspects. Premièrement l'atteinte neurologique, centrale ou périphérique, y est nettement plus fréquente, avec une morbi-mortalité plus importante (18,20,80). Ensuite, les anti-TNF alpha sont nécessaires en première intention, puisque les thérapeutiques immunosuppressives utilisées usuellement dans la PAN s'avèrent inefficaces (19,23,76,83). Pour les formes à prédominance hématologique, résultant d'un déficit d'activité total de l'ADA2, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement le plus efficace, corrigeant le taux et l'activité plasmatique de l'ADA2 (84–86).

Ces divergences dans l'évolution et la prise en charge entre les deux pathologies révèlent tout l'enjeu d'un diagnostic exact dès l'apparition des signes.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **I. Caractéristiques générales de l'étude**

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive multicentrique, détaillant les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives rencontrées au cours du diagnostic des périartérites noueuses strictes, débutant pendant l'enfance ou l'adolescence, chez 20 enfants suivis dans les centres hospitaliers universitaires de Necker-Enfants Malades (Paris), Lyon et Lille pendant les années 2005 à 2020.

### **II. Population d'étude**

#### **A. Critères d'inclusion**

Les sujets sélectionnés pour l'étude parmi les enfants suivis au sein des unités de rhumatologie pédiatrique des centres hospitaliers de Paris, Lyon et Lille, devaient répondre aux trois critères d'inclusions suivants :

- Diagnostic de périartérite noueuse confirmé, défini selon les critères internationaux d'EULAR/PRINTO/PRES (détaillés au paragraphe III) ;
- Absence mutation CECR1, excluant le déficit en ADA2 ;
- Age de moins de 15 ans au moment du diagnostic.

#### **B. Critères d'exclusion**

Trois patients suivis au centre hospitalier de Necker-Enfants Malades ont été secondairement exclus en raison d'informations insuffisantes contenues dans leurs dossiers : patients perdus de vue après le diagnostic de périartérite noueuse à la

biopsie. Dans un souci d'exhaustivité nous avons choisi d'exclure ces patients car leurs données cliniques, paracliniques ou de suivi étaient trop peu nombreuses et trop peu détaillées pour être exploitées.

Cette préoccupation explique d'ailleurs la date limite du diagnostic retenue dans notre étude, devant avoir eu lieu après 2005, compte tenu de l'absence d'informatisation complète des dossiers auparavant.

### **III. Définitions**

#### **A. Périartérite noueuse**

Les critères internationaux d'EULAR/PRINTO/PRES (11) ont été utilisés afin de définir le diagnostic de périartérite noueuse.

Soit la présence d'anomalies histo-anatomopathologiques à la biopsie, à type de nécrose vasculaire des artères de moyennes ou petites tailles,

Ou angiographiques à type d'anévrisme, sténose ou occlusion des artères de moyenne ou petite taille,

Associées à une atteinte parmi les suivantes :

- Livedo, nodules cutanés ou sous-cutanés, ulcérations, nécrose digitale ;
- Myalgies ;
- Protéinurie > 0.3 g/24h ou hématurie  $\geq$  2+ ou débit de filtration glomérulaire diminué de 50% ;
- Tension artérielle supérieure au 95e percentile pour l'âge ;
- Neuropathie périphérique sensitive ou mononeuropathie multiple.

#### **B. Forme systémique**

La forme systémique était définie par la présence d'une atteinte viscérale (3,9).

### **C. Forme cutanée**

La forme cutanée était définie par l'absence d'atteinte d'organe. La présence de myalgies, d'arthralgies ou d'une neuropathie périphérique n'étaient pas considérées comme des critères écartant la forme cutanée s'ils étaient présents dans le même territoire que les signes cutanés. De même la présence de douleurs abdominales isolées ne s'opposait pas à la forme cutanée si n'existaient pas d'atteintes digestives graves documentées par des examens complémentaires : imagerie, endoscopie, biologie (44–47,49,50).

### **D. Evolution favorable**

L'évolution favorable était définie par l'association de deux facteurs (3):

- Absence de séquelles relatives à la maladie ;
- Rémission clinique après l'arrêt des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs dont les glucocorticoïdes, au terme du suivi.

### **E. Rechute**

Les rechutes étaient définies par la résurgence d'au moins un symptôme clinique chez un patient ne présentant plus de manifestations de la maladie auparavant.

## **IV. Recueil des données**

L'enquête était basée sur l'étude des dossiers patients au moyen d'une grille de recueil préétablie, avec une période de recueil effective menée de mars à octobre 2020. La date finale marquant l'arrêt de la mise à jour des données de suivi était au 20 novembre 2020.



La grille de recueil était élaborée après un état des lieux approfondi des connaissances, au moyen des publications préexistantes sur le sujet, et était validée avec les équipes de rhumatologie pédiatrique des trois centres inclus. Cf : Annexe 1.

Les données recouvrées, des patients préalablement sélectionnés répondant aux critères d'inclusion, étaient extraites de courriers d'hospitalisation ou de consultation, de comptes rendus de passage aux urgences, de résultats de laboratoire, ou encore de résultats d'examens complémentaires. Les documents étaient disponibles dans les dossiers informatisés des patients concernés.

Ces données concernaient au moment du diagnostic les paramètres :

- Démographique : sexe, âge au premier symptôme et âge au diagnostic ;
- Phénotypiques : description et localisation des lésions cutanées, existence de myalgies, arthralgies, neuropathie périphérique et leurs territoires, présence de fièvre, perte de poids, asthénie, manifestations d'atteinte d'organes ;
- Paracliniques : résultats biologiques et d'imagerie ;
- Thérapeutiques : traitements d'induction et d'entretien mis en place, en première, deuxième et troisième ligne.

Les données relevées dans le suivi des patients étaient : l'occurrence de rechutes, la survenue d'une rémission avec ou sans traitement, et la présence de séquelles.

## **V. Aspects éthiques**

Les parents, et éventuellement les personnes titulaires de l'autorité parentale, étaient informés sur chaque courrier de consultation ou d'hospitalisation de l'utilisation possible des données médicales de leur enfant pour la recherche. A n'importe quel moment une simple signification orale ou écrite de leur désaccord, au personnel administratif ou médical du centre hospitalier correspondant, interdisait cette disposition.

Les grilles de recueil version papier ne comportaient pas de données permettant d'identifier directement les patients inclus. Elles étaient ensuite saisies sur logiciel EXCEL version 2016 avec anonymisation des données et accès protégé.

Une déclaration de cette étude à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) était réalisée via le site intranet du CHRU de Lille (référence DEC20-268 ; Cf. annexe 2).

## RESULTATS

### I. Population étudiée

Au total 20 patients étaient étudiés. Leurs données démographiques sont résumées dans le tableau 1. Parmi eux, 10 étaient de sexe féminin et 10 de sexe masculin, soit un sex-ratio de 1. Les patients présentant une périartérite de forme cutanée étaient au nombre de 15, tandis que les patients ayant une forme systémique étaient 5.

L'âge médian à l'apparition des symptômes de la maladie était de 8 ans, avec la totalité des patients ayant entre 2 et 13 ans. Concernant les formes systémiques seules, l'âge médian était de 7 ans (4 à 13 ans). Il restait de 8 ans pour les périartérites noueuses cutanées (2 à 12 ans).

Tous les patients observés répondaient aux critères de l'EULAR/PRINTO/PRES pour le diagnostic de la périartérite noueuse. Le délai médian nécessaire au diagnostic était d'un mois. D'ailleurs tous les patients présentant une forme systémique ont été diagnostiqués au cours du premier mois après l'apparition des symptômes. Concernant les patients ayant une forme cutanée, le délai nécessaire au diagnostic était supérieur à trois mois chez 4 patients (27%), allant pour l'un d'eux jusqu'à un extrême de 54 mois.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques**

	Systémiques (n=5)		Cutanées (n=15)		Total (n=20)	
	Médiane	Intervalle	Médiane	Intervalle	Médiane	Intervalle
Age au premier symptôme (années)	7	4 - 13	8	2 - 12	8	2 - 13
Délai du diagnostic (mois)	0	0	1	0-54	1	0 - 54
Sexe ratio (F/M)	2/3		8/7		1 / 1	

## II. Description clinique des périartérites noueuses

### A. Formes Systémiques

Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le tableau 2. Au diagnostic, tous les patients présentaient des signes généraux, la fièvre en représentant notamment une caractéristique commune. Trois patients montraient une altération de l'état général. Des arthralgies étaient présentes chez 4 patients, à minima sous la forme d'oligoarthralgies des membres inférieurs, voire de polyarthralgies diffuses. Pour chacun d'eux, les échographies articulaires réalisées étaient normales. Une IRM des membres inférieurs retrouvait chez l'un de ces patients une atteinte inflammatoire du pédicule vasculo-nerveux poplité. Un autre de ces patients bénéficiait de la même IRM, dont le résultat ne retrouvait alors pas d'anomalie. Des myalgies étaient constatées chez plus de la moitié des patients (n=3), le plus souvent diffuses et invalidantes.

**Tableau 2. Manifestations cliniques et paracliniques des périartérites noueuses à début pédiatrique**

	PAN Systémique N=5 (25%)	PAN Cutanée N=15 (75%)	Total N=20
<b>Générales</b>	5 (100)	14 (93)	19 (95)
Fièvre	5 (100)	8 (53)	13 (65)
Myalgies	3 (60)	10 (67)	13 (65)
Arthralgies	4 (80)	10 (67)	14 (70)
Perte de poids	2 (40)	7 (47)	9 (45)
Asthénie	1 (20)	7 (47)	8 (40)
Anorexie	2 (40)	4 (27)	6 (30)
<b>Dermatologiques</b>	4 (80)	15 (100)	19 (95)
Livedo	2 (40)	8 (53)	10 (50)
Nodules sous cutané	4 (80)	13 (87)	17 (85)
Purpura	2 (40)	3 (20)	5 (25)
Érythème	1 (20)	10 (67)	11 (55)
Nécrose / ulcère des extrémités	1 (20)	-	1 (5)
Phénomène de Raynaud	1 (20)	-	1 (5)
Autres	2 (40)	5 (33)	7 (35)
<b>Digestives</b>	3 (60)	4 (27)	7 (35)
Douleurs abdominales	3 (60)	4 (27)	7 (35)
Vomissements	-	2 (13)	2 (10)
Atteinte hépatique	2 (40)	-	2 (10)
Diarrhées	1 (20)	-	1 (5)
Iléite	1 (20)	-	1 (5)
<b>Neurologiques</b>	3 (60)	3 (20)	6 (30)
Neuropathie périphérique	1 (20)	3 (20)	4 (20)
AVC	1 (20)	-	1 (5)
Crise convulsive	2 (40)	-	1 (5)
<b>Rénales</b>	4 (80)	-	4 (20)
Hypertension	3 (60)	-	3 (15)
Œdèmes	1 (20)	-	1 (5)
Insuffisance rénale	1 (20)	-	1 (5)
<b>Cardiaques</b>	1 (20)	-	1 (5)
Myocardite	1 (20)	-	1 (5)
<b>Testiculaires</b>	1 (20)	-	1 (5)
Orchite	1 (20)	-	1 (5)
<b>Biologiques</b>			
CRP moyenne (mg/l)	200	70	142
VS moyenne (mm/h)	117	62	74
Anémie microcytaire	1 (20)	6 (40)	7 (35)
Leucocytose	3 (60)	4 (27)	7 (35)
Thrombocytose	3 (60)	8 (53)	11 (55)
Augmentation de la Créatininémie	1 (20)	-	1 (5)
Protéinurie	3 (60)	-	3 (15)
Cytolyse hépatique	2 (40)	-	2 (10)

Les signes dermatologiques, présents chez 4 patients soit 80% de la population, étaient prédominés par l'existence de nodules sous-cutanés. Les membres inférieurs étaient alors systématiquement touchés, mais aussi l'épaule et la région péri-mandibulaire chez un de ces patients. Livedo, purpura, macules bleutées, zones de nécrose, phénomène de Raynaud étaient retrouvés de manière plus aléatoire et pouvaient concerner les quatre membres, le tronc ou le visage.

Parmi les atteintes d'organe, l'atteinte rénale prédominait avec 4 patients touchés soit 80%. Elle se manifestait cliniquement sous la forme d'une hypertension et d'œdèmes. Les atteintes digestives et neurologiques suivaient, avec respectivement l'existence de douleurs abdominales récidivantes et diarrhées chez trois patients, ou d'hémiplégie et comitialité généralisée chez trois patients également (60%). Une orchite inaugurale unilatérale était constatée pour un des patients. Enfin, lors du diagnostic une des patientes présentait une myocardite sévère, à l'origine d'un choc cardiogénique ayant nécessité une prise en charge en réanimation.

## **B. Formes Cutanées**

Les signes généraux étaient également courants (93%) chez les patients ayant une forme cutanée simple de périartérite noueuse. Une fièvre était rencontrée chez simplement 8 patients. La moitié des patients présentait une altération de l'état général lors du diagnostic, avec soit une perte de poids, soit une asthénie marquée, soit une anorexie. Les arthralgies et myalgies concernaient la majorité des enfants, touchant respectivement 10 patients. Ces troubles musculo-squelettiques étaient systématiquement retrouvés dans un territoire proche des atteintes cutanées. Ils pouvaient être intenses et avoir un fort retentissement, empêchant notamment la marche chez trois sujets.

Quant aux symptômes cutanés, ils étaient prédominés par les nodules sous-cutanés, décrits chez 87% des patients. Ces nodules apparaissaient le plus souvent sensibles, cycliques ou rectilignes, disposés en chapelets sur peau érythémateuse,

et localisés aux membres inférieurs pour 10 de ces derniers (77%). Un livedo était constaté chez 53% des patients, un purpura chez 20% et des macules érythémateuses chez 67%. L'ensemble du tégument pouvait être affecté par ces différentes lésions, retrouvées aux quatre membres, torse, abdomen, visage et dos. Les extrémités, mains, nez et pieds, étant spécifiquement touchées avec 73% des patients concernés. Cinq patients soit 33% présentaient des atteintes dermatologiques variées, regroupées dans la catégorie « autres » et comprenant : urticaires, télangiectasies, engelures, macules bleutées, chamoisées ou violacées. Aucun patient ne souffrait d'ulcère cutané ou de phénomène de Raynaud.

Enfin trois patients présentaient une neuropathie périphérique à type de déficit moteur ou de paresthésies siégeant dans le même territoire que les lésions cutanées. Quatre patients avaient également des symptômes digestifs mais sans atteinte digestive authentifiée par des examens paracliniques (biologie et imagerie). Ils présentaient alors des douleurs abdominales récurrentes et des vomissements, à raison de plusieurs épisodes par semaine précédant le diagnostic.

### **III. Données biologiques**

Un syndrome inflammatoire était présent chez la totalité des patients avec une périartérite noueuse systémique. La CRP moyenne était de 199 mg/l, avec des valeurs comprises entre 98 et 300 mg/l, et la VS moyenne était de 117 mm à la première heure, valeurs comprises entre 100 et 136 mm, pour ces mêmes patients. Concernant les périartérites noueuses de forme cutanées, tous les patients, sauf un seul, présentaient un syndrome inflammatoire. Pour cette forme de PAN, la CRP moyenne était de 70 mg/l, avec un intervalle de 3 à 124 mg/l, et la VS moyenne de 62 mm H1, avec des valeurs entre de 9 à 137 mm. Parmi les 9 patients ayant bénéficié d'un dosage du fibrinogène (2 PAN systémique et 7 PAN cutanées), un taux supérieur à la norme était retrouvé chez 8 d'entre eux, avec une médiane à 5,3 g/l. Une électrophorèse des protéines sériques avait été réalisée chez 10 des patients inclus, et retrouvait une répartition en faveur d'un syndrome inflammatoire avec une hyperalphaglobulinémie, parfois associée à une hypoalbuminémie et hypergammaglobulinémie, chez 7 de ces sujets (70%). La ferritinémie était dosée

chez 6 patients, et élevée chez trois d'entre eux pour une valeur maximale à 2000 µg/l. Enfin, l'orosomucoïde était ascensionnée chez deux patients sur les cinq pour lesquels elle était dosée.

La NFS était perturbée chez 11 de nos patients (55%). Trois des cinq patients avec une PAN systémique (60%) et 8 des 15 patients avec une forme cutanée (53%) montraient une anémie microcytaire avec un taux d'hémoglobine inférieure à 12 g/dl, une hyperleucocytose supérieure à 15000/mm<sup>3</sup>, une thrombocytose supérieure à 450000/mm<sup>3</sup>, voire les trois à la fois. L'anémie était présente chez 7 patients (35%), avec la totalité des valeurs de l'hémoglobine variant entre 6,3 et 15,2 g/dl, pour une médiane à 13,6g/dl. Une hyperleucocytose était présente chez 7 patients également (35%), avec la totalité des valeurs comprises entre 4500 et 52000 /mm<sup>3</sup>. Enfin une thrombocytose était retrouvée chez 10 patients (50%), avec une numération plaquettaire dans tous les cas comprise entre 257000 et 840000/mm<sup>3</sup>. A noter que la valeur de l'hémoglobine la plus basse était retrouvée chez un patient avec une PAN cutanée. De même, la thrombocytose la plus élevée était relevée chez un autre patient présentant une PAN de forme cutanée.

Une recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles était pratiquée chez 17 patients, et chaque fois négative. Sur les 12 patients ayant bénéficié d'une recherche d'anticorps anti-nucléaire, 5 montraient un résultat avec un titre supérieur à 1/160, de type moucheté.

Concernant les cinq patients présentant une périartérite noueuse de forme systémique, plusieurs marqueurs biologiques d'atteinte d'organes étaient perturbés. Ainsi trois d'entre eux présentaient une protéinurie (60%), associée chez un sujet à une insuffisance rénale avec élévation de la créatininémie jusque 31 mg/l et de la cystatine C à 3,65 mg/l (N<1,5mg/l). Deux patients avaient une atteinte hépatique avec une cytolyse jusque 10 fois la normale et diminution du taux de prothrombine jusque 34%. La lipasémie était normale. Enfin une des patientes montrait une atteinte cardiaque avec élévation des troponines et du NT-proBNP.

A noter que le dosage des CPK chez six des patients souffrant de myalgies était systématiquement normal.



La recherche génétique de mutation DADA2 était négative chez nos 20 patients. La recherche de fièvre méditerranéenne familiale associée retrouvait une mutation MEFV à l'état hétérozygote pour deux patients.

#### **IV. Données anatomopathologiques**

Tous les patients avaient bénéficié de biopsies cutanées avec analyse anatomopathologique. Pour deux patients, des biopsies secondaires étaient nécessaires pour la mise en évidence de lésions histologiques de vascularite nécrosante segmentaire et focale. Un seul patient ne montrait pas de telles lésions, chez ce dernier en revanche un angioscanner révélait des anévrysmes de l'artère rénale gauche et une sténose focale du tronc cœliaque.

Pour les 19 patients dont les biopsies cutanées présentaient des anomalies histologiques liées à la maladie, on retrouvait des lésions de vascularite nécrosante avec infiltrat vasculaire pariétal polymorphe (constitué par ordre de fréquence de PNN, lymphocytes, macrophages et PNE), le plus souvent au niveau de moyens vaisseaux, parfois au niveau d'une artériole. Une nécrose fibrinoïde était spécifiquement mise en évidence chez 8 patients. Des thrombus partiellement ou totalement oblitérants l'étaient chez 5 patients. Les lésions étaient systématiquement localisées à l'hypoderme ou à la jonction dermo-hypodermique, hormis pour un patient chez qui elles étaient retrouvées au niveau du derme.

#### **V. Données thérapeutiques**

Les traitements instaurés, la durée moyenne de leur administration et la mauvaise tolérance d'effets secondaires ou la présence d'une efficacité insuffisante sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques des traitements mis en place**

	PANs (n=5)	PANc (n=15)	Durée du traitement (mois)*	Echec du traitement (n)**
Corticothérapie	5	11	26	13
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	1	4	9	3
Azathioprine	4	3	36	3
Cyclophosphamide	2	0	9	1
Mycophénolate Mofetil	1	1	12	1
Ciclosporine	1	0	11	0
Méthotrexate	2	2	8	4
Anakinra	0	1	2	1
Etanercept	2	2	15	2
Adalimumab	0	2	9	0
Tocilizumab	0	1	2	1
Immunoglobulines polyvalentes	3	7	8	3
Colchicine	1	3	23	1
Dapsone	1	3	13	3
Oracilline	1	1	26	2

\* *Durée cumulée moyenne de chaque traitement par patient*

\*\* *Nombre de patients ayant présenté une mauvaise tolérance ou un contrôle insatisfaisant de la maladie ayant nécessité l'introduction d'un autre traitement*

La totalité de nos patients avec une PAN de forme systémique ont reçu une corticothérapie (5 patients), ainsi que plus des deux tiers de ceux ayant une forme cutanée simple (11 patients). Elle était instaurée en traitement d'induction sous forme de bolus intraveineux pendant deux à trois jours pour 6 d'entre eux : 3 patients avec forme systémique et 3 avec forme cutanée. Les 10 patients restants recevaient une corticothérapie per os débutée entre 1 et 2 mg/kg/j avec une diminution progressive en cas de contrôle satisfaisant de la maladie. La durée moyenne de traitement par glucocorticoïdes à doses thérapeutiques était de 26 mois, ceci pour une durée de

suivi moyenne de 6 ans depuis le diagnostic. Il s'avère que la durée moyenne de corticothérapie était de 21 mois pour les formes systémiques et de 29 mois pour les PAN de forme cutanée ayant nécessité une corticothérapie.

Parmi ces 16 patients ayant requis une corticothérapie, 13 ont nécessité l'adjonction d'un autre traitement : la totalité des patients avec une PAN systémique, et 8 patients avec une PAN cutanée. Les traitements immunosuppresseurs qui y étaient associés par ordre de fréquence étaient : l'Azathioprine, le Méthotrexate, le Cyclophosphamide, le Mycophénolate Mofétil, la Ciclosporine, et l'Anakinra. Parfois, un anti-TNF alpha y était associé d'emblée ou devant l'échec des traitements instaurés. Ainsi l'Etanercept était administré en sous-cutané chez 4 patients (2 avec une PAN systémique et 2 avec une PAN cutanée), permettant d'obtenir une rémission après plusieurs mois de traitement pour deux patients. Il était cependant mal toléré chez un troisième patient et inefficace chez un dernier. L'Adalimumab était également mis en place chez 2 patients ayant une PAN cutanée mal contrôlée par la corticothérapie seule.

La durée de ces traitements en association à la corticothérapie ou administrés seuls était très variable, de quelques jours à plusieurs années. Le Cyclophosphamide était administré en tant que traitement d'induction, par cures intraveineuses de 500 à 600 mg/m<sup>2</sup> séparées de deux à trois semaines selon le protocole (2). L'Azathioprine était généralement mis en place en traitement d'entretien à la dose de 50 à 75 mg/j correspondant approximativement à une dose de 1 à 3 mg/kg/j per os, puis augmenté si besoin. De même, le Mycophénolate-Mofétil et la Ciclosporine étaient pris quotidiennement par voie per os. Concernant le Méthotrexate, il était injecté en traitement d'entretien et en deuxième intention, en sous-cutanée de façon hebdomadaire. Quant aux anti-TNF alpha, ils étaient administrés en deuxième ou troisième intention, par voie sous cutanée en cures hebdomadaires ou bimensuelles.

L'injection intraveineuse d'Immunoglobulines polyvalente était réalisée chez la moitié de nos patients, soit 3 patients avec une PAN systémique et 7 patients avec une PAN cutanée. Ces injections se déroulaient en perfusion d'un à deux grammes par kilo, sur un ou deux jours en guise de traitement d'induction, ou bien en

traitement d'entretien par cures alors séparées de trois à quatre semaines. Un essai d'espacement des injections toutes les 8 semaines était tenté chez un des patients, avec échec. Un patient présentait une réaction adverse aux Immunoglobulines avec hypertension intracrânienne et nécessitait une administration lente sur 24h. Un autre patient bénéficiait d'injections hebdomadaires en sous-cutané, mises en place au long cours en traitement d'entretien. Enfin, les cures étaient stoppées chez deux patients après quelques injections seulement devant leur manque d'efficacité.

Quatre patients avec une PAN cutanée ne nécessitaient pas de corticothérapie. Parmi eux, un sujet avait bénéficié d'un traitement d'induction par injection d'Immunoglobulines à raison de 2g/kg/j pendant deux jours, avec l'obtention d'une rémission sans rechute. Deux autres sujets avaient été traités par AINS seuls. Enfin un dernier patient montrait une rémission spontanée sans traitement, avec une rechute quelques années plus tard qui à nouveau s'était résolue spontanément et n'avait pas nécessité de prise en charge thérapeutique.

Parmi les traitements non immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, on retrouvait la Colchicine, administrée chez 4 patients dont un présentait une mauvaise tolérance avec diarrhées invalidantes. Un de ces sujets présentait une rémission sous Colchicine seule à la dose d'un mg/j pendant 2 ans. La Dapsone également administrée chez 4 patients, systématiquement en association. Elle était mal tolérée chez l'un d'entre eux. Une antibiothérapie par Oracilline PO était pratiquée chez deux patients, toujours en association avec la corticothérapie ou les immunosuppresseurs.

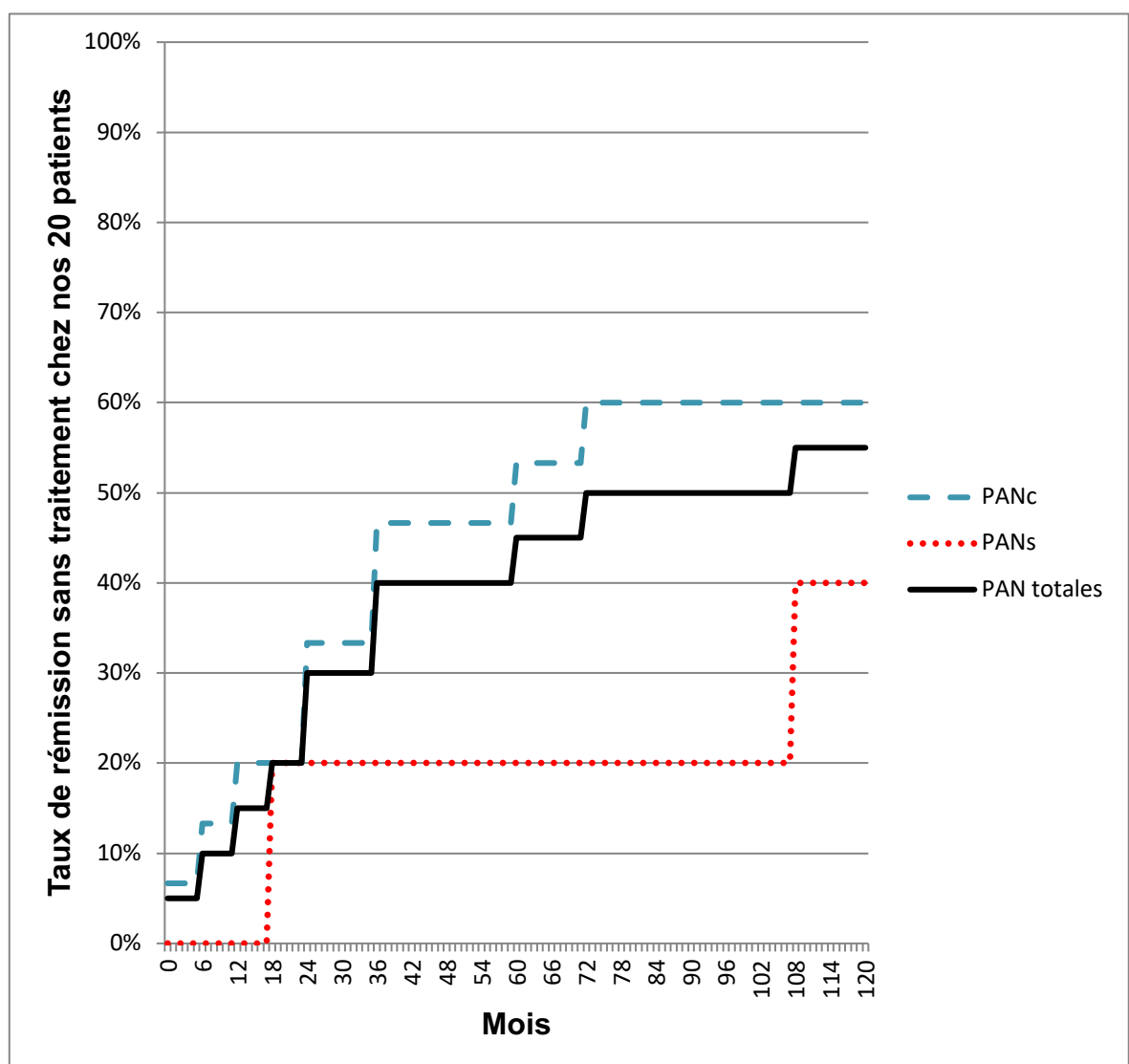
## **VI. Données d'évolution**

La durée médiane de suivi parmi nos sujets était de 6 ans (intervalle de 1 an à 12 ans). Au terme du suivi, 11 patients étaient en rémission clinique sans traitement. Parmi les 9 patients qui requéraient une prise en charge thérapeutique active en raison de l'activité de la maladie, les traitements utilisés étaient : la corticothérapie pour 3 patients, l'Azathioprine pour 2 patients, les injections d'Immunoglobulines polyvalentes pour deux patients, et les anti-TNF alpha pour 3 patients. Un patient était traité par Colchicine seule au long cours. Chez nos 5 sujets avec une PAN

systemique, 3 présentaient un traitement médicamenteux au terme du suivi. Chez nos 15 sujets avec une PAN cutanée, ils étaient au nombre de 6.

Les onze patients pour lesquels une rémission sans traitement était obtenue au terme du suivi, la maladie montrait une activité médiane de deux ans. La figure 1 montre l'incidence cumulée des rémissions complètes sans traitement parmi nos 20 patients.

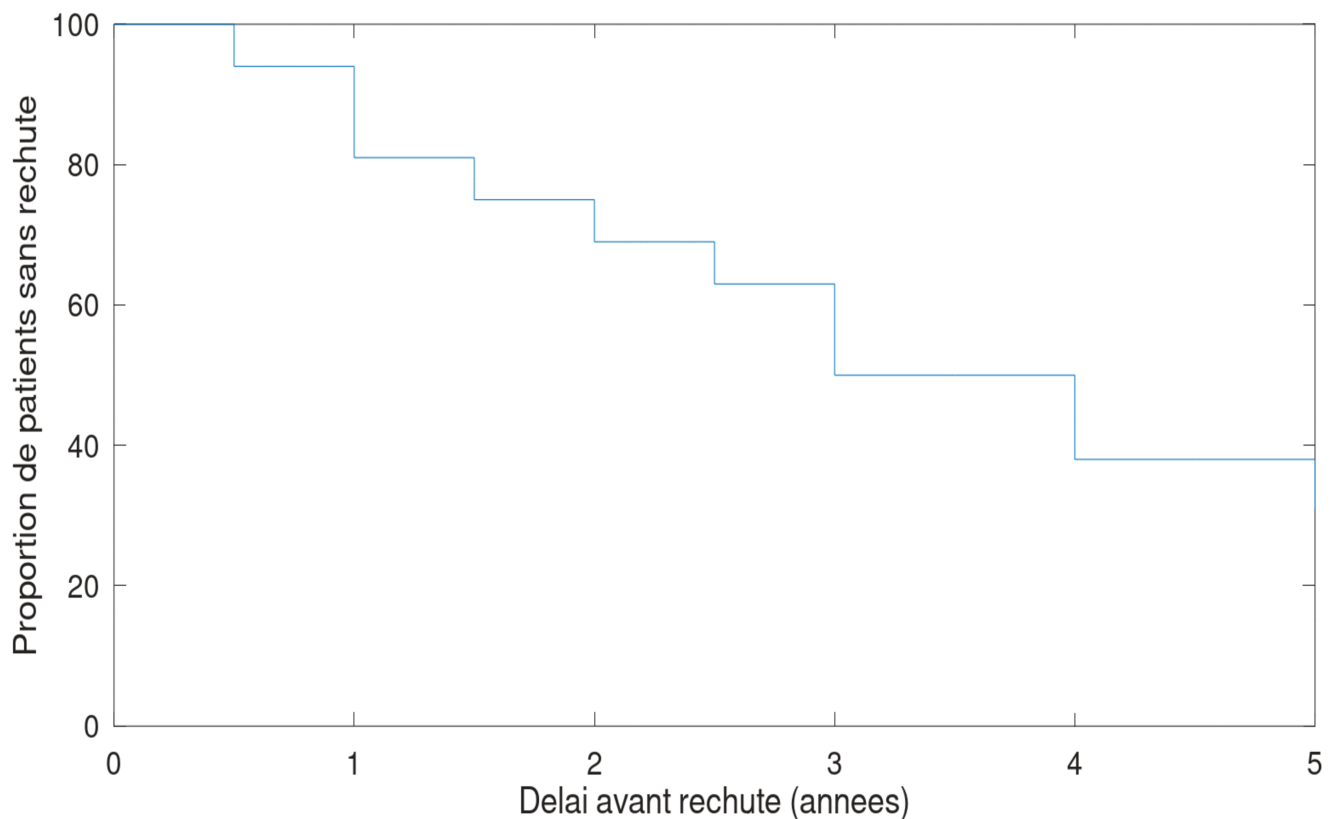
**Figure 1 : Incidence cumulée des rémissions sans traitement chez nos 20 patients**



Pendant la durée du suivi, la moitié des sujets subissaient une ou plusieurs rechutes, soit deux patients avec une PAN systémique et 8 patients avec une PAN cutanée, pour un total de 10 patients. Elles survenaient entre six mois et 5 ans après

l'apparition des premiers signes de la maladie, avec une médiane de deux ans. Ces rechutes étaient accompagnées d'une majoration des traitements, sauf chez un sujet avec une périartérite noueuse cutanée qui montrait une amélioration spontanée de ses symptômes. Il s'agissait pour la quasi-totalité de rechutes mineures, caractérisées par la résurgence de symptômes dermatologiques et musculo-squelettiques. La figure 2 présente la survie sans rechute chez 16 de nos patients à 5 ans de suivi. Les données d'évolution de 4 de nos patients ne pouvaient y figurer en raison d'une période de suivi trop courte (diagnostique après 2015), mais aucun d'entre eux ne présentait de rechute au moment de leur inclusion.

**Figure 2 : Survie sans rechute chez 16 de nos patients au terme d'une période de suivi de 5 ans.**



Aucun décès ne survenait pendant la période de suivi. Sept patients au total présentaient des séquelles de leur maladie. Parmi le groupe de patients avec une PAN systémique, des séquelles étaient reportées pour 2 sujets : hypertension artérielle réfractaire et déficit de l'hémicorps droit pour un patient, et douleurs chroniques des extrémités des membres et nécrose pulpaire du troisième rayon de la main droite chez un autre. Chez les patients avec une PAN cutanée, les séquelles

présentées étaient bénignes, d'ordre dermatologique, pour deux patients : livedo chronique et lésions hyperchromiques cicatricielles. Un troisième patient avec une forme cutanée présentait une surcharge pondérale avec un IMC supérieur à +2DS, liée à la prise chronique de glucocorticoïdes.

Une évolution définie comme favorable était constatée chez 11 patients : un patient avec une PAN systémique et dix patients avec une PAN cutanée. Trois patients avec une PAN systémique étaient sous traitement par Azathioprine ou Etanercept au dernier suivi. Le dernier sujet avec une PAN systémique présentait une rémission sans traitement, mais avait des séquelles neurologiques et rénales de sa maladie. Dix patients parmi ceux avec une PAN cutanée étaient en rémission sans traitement ni séquelles. Ils présentaient des manifestations très variables au diagnostic, allant des lésions dermatologiques isolées à la présence d'une altération de l'état général sévère associé à des troubles musculo-squelettiques avec important retentissement fonctionnel.

## DISCUSSION

### I. Résultats principaux

Cette étude descriptive des périartérites noueuses à début pédiatrique est à notre connaissance la première réalisée sur une population de patients dont la mutation DADA2 était négative. Les résultats exposent les aspects phénotypiques, mais aussi biologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie. Ils s'ajoutent aux données disponibles provenant des précédentes séries.

Les caractéristiques démographiques de notre population d'étude correspondent aux observations rapportées dans les études préalables sur des cohortes pédiatriques, avec un sex-ratio et un âge au diagnostic équivalents (4,9,10,13,21,22). Nous retrouvons un délai médian au diagnostic d'environ un mois, tous patients confondus. Ce délai se rapproche de celui constaté dans l'étude de D. Eleftheriou (13). Il atteste du début insidieux de la maladie. Néanmoins, nous notons que la totalité de nos patients avec une PAN systémique a été diagnostiquée plus précocement, pendant le premier mois après l'apparition des symptômes.

#### A. Manifestations cliniques

Parmi les manifestations cliniques de la maladie, les signes généraux prédominent avec de la fièvre et une altération de l'état général, comme cela avait été rapporté dans les études précédentes (7,9,13). Les myalgies et arthralgies dominent également le tableau (10). Elles sont majoritairement localisées aux membres inférieurs, et les arthralgies concernent plusieurs articulations d'emblée. Pour les PAN systémiques, les atteintes cutanées et rénales sont ensuite les plus



fréquentes, suivies des atteintes neurologiques et gastro-intestinales. Les atteintes d'autres systèmes sont plus rares. Ce constat partage également celui des principales études réalisées sur des cohortes semblables (7,10,13). C'est également le cas concernant les séries existantes au sujet du DADA2 (15, 18), dans lesquelles les signes généraux et les myalgies, arthralgies prédominent, associées ou non à des atteintes neurologiques, digestives ou rénales, les autres atteintes étant plus rares.

L'atteinte neurologique est très représentée parmi les cas de DADA2 (18,20,80). Dans l'étude de R. Caorsi, elle est précisément retrouvée chez 10 des 15 patients avec un DADA2 (76). Mais elle est aussi retrouvée chez 30% (n=6) du total de nos patients, et jusque 60% (n=3) de nos patients avec une PAN systémique. Elle n'oriente donc pas strictement le diagnostic vers l'une ou l'autre des deux maladies.

Concernant les PAN cutanées, les myalgies et arthralgies sont rencontrées chez plus de deux tiers des patients en sus des signes dermatologiques, conformément aux résultats préexistants (9,13,14). L'existence d'une neuropathie périphérique dans le même territoire est chez 20% des sujets de notre étude. Les lésions dermatologiques sont dominées par les nodules sous-cutanés (85%), le livedo (50%), les macules érythémateuses (55%) et le purpura (25%). Ces lésions sont également décrites par les études antérieures sur les périartérites noueuses (8), mais aussi par celles à propos du DADA2 (15, 18, 76, 82), dans des proportions variables selon les travaux.

## **B. Résultats biologiques**

Une élévation des marqueurs de l'inflammation (CRP et VS) était constatée, ce qui était attendu compte tenu du caractère immunologique de la maladie (2,3,9,21). Les valeurs moyennes de la CRP et de la VS semblent cependant moins élevées pour les PAN cutanée en comparaison des PAN systémiques. Une anémie microcytaire est également actée chez 35% de nos patients, et une thrombocytose chez 55%. Ce constat est également communément retrouvé dans la périartérite noueuse (12,21).

### **C. Résultats histopathologiques**

L'analyse histopathologique des biopsies cutanées retrouvait au niveau vasculaire un infiltrat inflammatoire pariétal chez la totalité de nos patients, une nécrose fibrinoïde chez 40%, des lésions thrombotiques chez 25%. Ces marqueurs sont classiquement attribués aux périartérites noueuses (2,3,13,46,51,52,87). Les vaisseaux concernés étaient des moyens vaisseaux, mais aussi des artérioles comme cela avait pu être noté auparavant (13).

### **D. Données thérapeutiques**

La totalité de nos patients avec une PAN systémique et plus des deux tiers de ceux avec une PAN cutanée recevaient une corticothérapie. Les glucocorticoïdes forment la pierre angulaire du traitement des périartérites noueuses, ce résultat n'est donc pas surprenant (2,10,63). Les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs qui y étaient associés sont très variables, mais similaires à ceux recommandés dans la littérature.

Notre étude retrouve la mise en place d'injections d'immunoglobulines polyvalentes chez 10 patients, proportion majorée par rapport aux autres travaux menés chez l'enfant. Cependant ce traitement présente dans notre série le meilleur rapport « nombre de patients traités / nombre d'échecs du traitement », pouvant expliquer son utilisation récurrente.

En pratique, le niveau de preuve pour la recommandation de tel ou tel immunosuppresseur ou immunomodulateur est faible, notamment chez l'enfant (88). De plus, la préférence pour certaines spécialités pharmaceutiques plutôt que d'autres dépend aussi des habitudes propres à chaque centre hospitalier et à chaque praticien. Nous pouvons donc difficilement interpréter ces résultats.

## E. Données d'évolution

Nous disposons d'un recul de 5 ans pour 16 patients, et parmi eux 60% présentent des rechutes soit 2 patients avec une PAN systémique et 8 avec une PAN cutanée. Ce taux est comparable avec celui d'autres études (9,21,56). Aucun patient ayant une période de suivi inférieure à 5 ans n'a présenté de rechute : 2 patients avec PAN systémique et 2 patients avec PAN cutanée.

Au total, 10 patients sont donc victimes d'une rechute au cours de leur suivi, soit la moitié. Tous ces patients, sauf un avec une PAN systémique, ont présenté une seule rechute caractérisée par des atteintes dermatologiques et musculo-squelettiques bénignes. Le taux de rechute pour nos patients avec une PAN systémique est de 40% (n=2), comparable à celui de 35% retrouvé dans l'étude possédant la plus grande série de PAN systémiques pédiatriques (13).

L'évolution de la maladie présentée par nos patients semble globalement positive. Plus de la moitié d'entre eux (55%) rencontrent en effet les critères que nous avons définis pour une évolution favorable, c'est-à-dire qu'ils ne présentaient pas de séquelle et qu'ils étaient en rémission sans traitement au terme du suivi. Cette issue est moins représentée dans les études s'intéressant au devenir des périartérites noueuses pédiatriques, retrouvant des séquelles chez 25% des patients (4).

Alors qu'elles sont fréquemment rapportées dans la littérature (3,4,8), aucune complication digestive grave n'est notée parmi nos patients présentant une PAN systémique. Seulement un cas de dénutrition sévère a nécessité une nutrition entérale pendant une durée de 3 mois. D'une manière générale, les séquelles rencontrées chez nos patients étaient peu nombreuses comparées aux autres études (3-5).

Nous ne constatons aucun décès parmi nos patients. Le taux de mortalité retrouvé dans les études précédentes varie de 4% (4,13) à 10% (53).

Nous pourrions considérer que l'amélioration de l'évolution de la maladie que nous constatons par rapport aux écrits antérieurs pourrait être due aux avancées thérapeutiques et à l'amélioration des connaissances à propos des périartérites noueuses. Ainsi l'avènement des biothérapies a amélioré le pronostic des cas réfractaires (71). Deux de nos patients avec une PAN systémique et quatre avec une PAN cutanée ont bénéficié d'un tel traitement. De même, la précocité du diagnostic dont a bénéficié notre cohorte, avec un délai médian d'un mois, a vraisemblablement joué un rôle dans cette évolution favorable.

Potentiellement, cette évolution favorable pourrait aussi être attribuée à l'exclusion des patients DADA2, car ces derniers montrent une morbi-mortalité plus importante (18,20,80). Une évolution positive, majoritaire chez nos patients, pourrait donc être spécifique de la périartérite noueuse débutant dans l'enfance. Les études précédentes à ce sujet étant partagées (4,8,10,12,13), nous apportons un argument additionnel dans ce sens.

## II. Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est la petite taille de son effectif et l'inclusion en majorité de cas de périartérites noueuses cutanées. Notre étude pourrait ainsi manquer de puissance, notamment concernant les résultats des périartérites noueuses systémiques. Cependant l'effectif global était comparable à celui d'autres études descriptives sur le même sujet (10,22,46,47). La petite taille de l'effectif s'explique par la faible prévalence des périartérites noueuses, à fortiori en pédiatrie (2). La plus large étude multicentrique réalisée au sujet des périartérites noueuses chez l'enfant incluait 110 patients (9), mais plusieurs avaient en réalité une polyangéite microscopique car elle était conduite en 2004 soit avant l'édification des critères diagnostics du Chapel Hill Consensus (31).

Notre étude n'était pas nationale, ce qui pouvait entraîner un biais de sélection. Nous avons choisi d'inclure les données de trois centres de référence sur le sujet (89). Les patients du centre hospitalier universitaire de Lille, à l'initiative de l'étude,

ont ainsi été inclus. De même les patients issus des deux centres de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant, à savoir l'hôpital de Paris-Necker enfants malades, centre coordonnateur, et l'hôpital Mère-Enfant de Lyon, centre constitutif, ont également été intégrés à notre étude. Les patients suivis dans ces centres de référence avaient le risque d'être parmi les cas les plus sévères de périartérite noueuse. Or, nous observons une évolution globalement clémente... En lien avec un diagnostic précoce et un traitement adapté à l'évolution des symptômes?

L'existence potentielle d'un biais lié au mode d'évaluation est à considérer en raison de données parfois manquantes dans les dossiers médicaux des patients, notamment concernant les résultats biologiques. Cependant nous avons veillé à préciser le nombre de patients concernés quand une mesure mentionnée dans les résultats n'était pas réalisée systématiquement.

Enfin, le caractère rétrospectif de notre étude avec une période de suivi maximale de 15 ans est un facteur limitant dans l'analyse des données évolutives de la maladie. Il s'avère que les informations contenues dans les dossiers des patients ayant un diagnostic précédant 2005 se sont révélées d'accès délicat, et souvent incomplètes. Ceci justifie notre choix. Le recul maximal de 15 ans confère un suivi parfois insuffisant concernant certains patients, notamment ceux dont la durée de suivi est inférieure à 5 ans.

### **III. Perspectives**

La classification des vascularites est un challenge, et évolue au fil des recherches. Ainsi, les études portant sur les périartérites noueuses chez l'enfant ne contiennent pas que des informations exclusivement liées aux PAN. Par exemple, celles antérieures aux années 2000, réalisées avant la conférence de consensus de Chapel Hill, classent les patients avec une polyangéite microscopique sous l'étiquette de périartérite noueuse (9). Un phénomène semblable existe probablement avec le DADA2, qui mime les signes d'une périartérite noueuse

systemique ou cutanée (15). Or, la plupart des études sur les périartérites noueuses sont publiées avant 2015, et ne prennent pas en compte l'existence du DADA2 dans leurs résultats (3–5,9,12,13,21,22).

Dans une étude Turque de 2019 portant sur les caractéristiques des périartérites noueuses, incluant 133 patients adultes et enfants, seuls 24 sujets ont bénéficié d'un screening du gène CECR1 à la recherche de cette mutation : 9 d'entre eux sont en réalité des DADA2 (7). L'étude Canadienne de K. Gibson réalisée l'année dernière retrouve 9 enfants avec DADA2 parmi 60 cas de vascularites pédiatriques (23). On ne connaît pas encore la prévalence du DADA2 ni son taux de représentation parmi les vascularites à début pédiatrique, mais ce dernier travail incite à considérer son diagnostic chez tous les patients présentant des signes de périartérite noueuse débutant à l'âge pédiatrique.

Dans notre étude, tous les patients sont négatifs pour le DADA2, éliminant la part potentielle d'observations dues au DADA2. Ces informations pourraient être utilisées pour déterminer des critères diagnostiques cliniques et paracliniques permettant de les différencier précocement des DADA2. En effet, les analyses génétiques recherchant les mutations DADA2 sont longues, et nécessitent plusieurs mois d'analyses.

Dans ce but, nos observations pourront être comparées à celles résultant d'une étude analogue portant sur le déficit en adénosine déaminase 2. En effet, le même travail observationnel multicentrique était réalisé en parallèle par l'équipe de rhumatologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire de Lyon, mais concernant cette fois les cas de déficit en ADA2. La finalité de ces recherches est la mise en évidence de signes précoces permettant une distinction phénotypique des deux pathologies chez l'enfant. Ceci afin d'éviter une grande partie de la morbi-mortalité imputée au retard diagnostique de l'une ou de l'autre.

## CONCLUSION

L'objet de notre travail fut de décrire les périartérites noueuses débutant dans l'enfance, en excluant les cas de DADA2. Cet aspect en fait la singularité et nous permet d'apporter des informations inédites et spécifiques. D'une part, notre description clinique, biologique, et histologique de la maladie converge vers les résultats des travaux préexistants sur le sujet, et ne met pas en évidence de différence avec le DADA2. Les périartérites noueuses se manifestent insidieusement chez l'enfant, par des signes généraux, cutanés et musculo-squelettiques. Pour les formes systémiques, les atteintes rénales prédominent en sus, mais les atteintes neurologiques sont aussi fréquentes et le DADA2 n'en a pas l'apanage. D'autre part, malgré un taux de rechute de 50%, l'évolution de la maladie rencontrée par les patients de notre série semble plus favorable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kussmaul A., Maier R.: Ueber eine eigentuemliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellaehmung einhergeht. *Dtsch.Arch.Klin.Med.* 1866; 1: 484-517.
2. Protocole national de diagnostic et de soins 2019 des vascularites nécrosantes systémiques
3. Merlin E, Mouy R, Pereira B, Mouthon L, Bourmaud A, Piette J-C, et al. Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine.* 1 juill 2015;82(4):251-7.
4. Falcini F, Torre FL, Vittadello F, Rigante D, Martini G, Corona F, et al. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. :4.
5. Mogale KD, Shrivastava A. Childhood polyarteritis nodosa: a clinical diagnosis. *Indian Pediatr.* oct 2006;43(10):911-3.
6. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* févr 2010;62(2):616-26.
7. Sönmez HE, Armağan B, Ayan G, Barut K, Batu ED, Erden A, et al. Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;5.
8. Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, Merlin E, Agard C, Aouba A, et al. Childhood-versus Adult-Onset Polyarteritis Nodosa Results from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev.* 1 oct 2018;17(10):984-9.
9. Ozen S, Anton J, Arisoy N, Bakkaloglu A, Besbas N, Brogan P, et al. Juvenile polyarteritis: Results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr.* 1 oct 2004;145(4):517-22.
10. Erden A, Batu ED, Sönmez HE, Sarı A, Armagan B, Arıcı ZS, et al. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(8):1016-22.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 1 mai 2010;69(5):798-806.



12. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* sept 2010;25(9):1641-52.
13. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, et al. Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young: A Single-Center Experience Over Thirty-Two Years: A Single-Center Experience with Childhood PAN. *Arthritis Rheum.* sept 2013;65(9):2476-85.
14. Sheth AP, Olson JC, Esterly NB. Cutaneous polyarteritis nodosa of childhood. *J Am Acad Dermatol.* oct 1994;31(4):561-6.
15. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 6 mars 2014;370(10):921-31.
16. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 6 mars 2014;370(10):911-20.
17. Zavialov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, Franco R, Zavialov AV, Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J Leukoc Biol.* août 2010;88(2):279-90.
18. Human A, Pagnoux C. Diagnosis and management of ADA2 deficient polyarteritis nodosa. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(S1):69-77.
19. Sahin S, Adrovic A, Barut K, Ugurlu S, Turanli ET, Ozdogan H, et al. Clinical, imaging and genotypical features of three deceased and five surviving cases with ADA2 deficiency. *Rheumatol Int.* janv 2018;38(1):129-36.
20. Springer JM, Gierer SA, Jiang H, Kleiner D, Deutch N, Ombrello AK, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 in Adult Siblings: Many Years of a Misdiagnosed Disease With Severe Consequences. *Front Immunol.* 2018;9:1361.
21. Jelusic M, Vikić-Topic M, Batinić D, Milosević D, Malenica B, Malčić I. Polyarteritis nodosa in Croatian children: a retrospective study over the last 20 years. *Rheumatol Int.* déc 2013;33(12):3087-90.
22. Mondal R, Sarkar S, Pal P, Nandi M, Hazra A, Sabui TK. Childhood Polyarteritis Nodosa: a prospective multicentre study from eastern India. *Indian J Pediatr.* avr 2014;81(4):371-4.
23. Gibson KM, Morishita KA, Dancey P, Moorehead P, Drögemöller B, Han X, et al. Identification of Novel Adenosine Deaminase 2 Gene Variants and Varied Clinical Phenotype in Pediatric Vasculitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019;71(10):1747-55.
24. Weiss PF. Pediatric Vasculitis. *Pediatr Clin North Am.* avr 2012;59(2):407-23.
25. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* févr

- 2007;26(2):196-200.
26. Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant*. 1 avr 2015;30(suppl\_1):i94-103.
  27. David J, Ansell BM, Woo P. Polyarteritis nodosa associated with streptococcus. *Arch Dis Child*. déc 1993;69(6):685-8.
  28. Till SH, Amos RS. Long-term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection. *Rheumatology*. 1 août 1997;36(8):909-11.
  29. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)*. nov 1998;77(6):403-18.
  30. Guillevin L. Treatment of systemic necrotizing vasculitides: The 40-year experience of the French Vasculitis Study Group. *Presse Médicale*. 1 oct 2020;49(3):104034.
  31. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
  32. Diaz-Perez JL, Schroeter AL, Winkelmann RK. Cutaneous Periarthritis Nodosa: Immunofluorescence Studies. *Arch Dermatol*. 1 janv 1980;116(1):56-8.
  33. Michalak T. Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarthritis nodosa. A study of seven necropsy cases. *Am J Pathol*. mars 1978;90(3):619-32.
  34. Zuckerman AJ. Proceedings: Hepatitis B, immune complexes, and the pathogenesis of polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol*. janv 1976;29(1):84-5.
  35. Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 15 déc 2007;57(8):1507-13.
  36. El Sayed F, Dhaybi R, Ammouy A, Chababi M, Bazex J. Myasthenia gravis with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Dermatol*. mars 2006;31(2):215-7.
  37. Gudbjörnsson B, Hällgren R. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with Crohn's disease. Report and review of the literature. *J Rheumatol*. mars 1990;17(3):386-90.
  38. Lee W, Kim C, Chang S, Lee M, Choi J, Moon K, et al. A Case of Cutaneous Polyarteritis Nodosa in Autoimmune Hepatitis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):442-3.
  39. Mason JC, Cowie MR, Davies KA, Schofield JB, Cambridge J, Jackson J, et al. Familial polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1994;37(8):1249-53.
  40. Glikson M, Galun E, Schlesinger M, Cohen D, Haskell L, Rubinow A, et al.

- Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol.* avr 1989;16(4):536-9.
41. Yalçinkaya F, Ozçakar ZB, Kasapçopur O, Oztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr.* déc 2007;151(6):675-8.
  42. Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986–2000):: Presentation and outcomes in 24 patients. *Am J Med.* 1 avr 2002;112(5):386-91.
  43. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1088-93.
  44. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol.* 1997;136(5):706-13.
  45. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res.* janv 2009;301(1):117-21.
  46. Ishiguro N, Kawashima M. Cutaneous polyarteritis nodosa: A report of 16 cases with clinical and histopathological analysis and a review of the published work. *J Dermatol.* 2010;37(1):85-93.
  47. Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, de Carvalho JF. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 1 juin 2016;15(6):558-63.
  48. Misago N, Mochizuki Y, Sekiyama-Kodera H, Shirotani M, Suzuki K, Inokuchi A, et al. Cutaneous Polyarteritis Nodosa: Therapy and Clinical Course in Four Cases. *J Dermatol.* 2001;28(12):719-27.
  49. Shirai T, Shiota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol.* 4 juill 2019;48(4):308-14.
  50. Bauzá A, España A, Idoate M. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol.* 2002;146(4):694-9.
  51. LIE JT. Systemic and isolated vasculitis: a rational approach to classification and pathologic diagnosis. *Syst Isol Vasc Ration Approach Classif Pathol Diagn.* 1989;24:25-114.
  52. Cid M-C, Grau JM, Casademont J, Campo E, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1994;37(7):1055-61.
  53. Brogan PA, Davies R, Gordon I, Dillon MJ. Renal angiography in children with polyarteritis nodosa. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* avr 2002;17(4):277-83.

54. Curran RE, Steinberg I, Hagstrom WC. Arteriovenous fistula complicating percutaneous renal biopsy in polyarteritis nodosa. *Am J Med.* sept 1967;43(3):465-70.
55. Kawakami T. A Review of Pediatric Vasculitis with a Focus on Juvenile Polyarteritis Nodosa. *Am J Clin Dermatol.* nov 2012;13(6):389-98.
56. Bakkaloglu A, Ozen S, Baskin E, Besbas N, Gur-Guven A, Kasapcopur O, et al. The significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa. *Arch Dis Child.* nov 2001;85(5):427-30.
57. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2019;58(4):656-71.
58. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Fitoz S, Yüksel S, Acar B, Caltik A, et al. Polyarteritis nodosa: successful diagnostic imaging utilizing pulsed and color Doppler ultrasonography and computed tomography angiography. *Eur J Pediatr.* févr 2006;165(2):120-3.
59. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* janv 2011;90(1):19-27.
60. Abe Y, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N. Association of five-factor score with the mortality in Japanese patients with polyarteritis nodosa. *Mod Rheumatol.* mars 2018;28(2):308-12.
61. Oh Y-J, Ahn SS, Park ES, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, et al. Birmingham vasculitis activity score at diagnosis is a significant predictor of relapse of polyarteritis nodosa. *Rheumatol Int.* mai 2017;37(5):685-94.
62. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) Dim system necrotizing vasculitis. *QJM Int J Med.* 1 nov 1994;87(11):671-8.
63. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1186-97.
64. Chen K-R. Cutaneous Polyarteritis Nodosa: A Clinical and Histopathological Study of 20 Cases. *J Dermatol.* 1989;16(6):429-42.
65. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2010;49(7):750-6.
66. Besbas N, Ozen S, Saatci U, Topaloglu R, Tinaztepe K, Bakkaloglu A. Renal involvement in polyarteritis nodosa: evaluation of 26 Turkish children. *Pediatr*

- Nephrol Berl Ger. avr 2000;14(4):325-7.
67. Özçakar ZB, Fitöz S, Yıldız AE, Yalçınkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. Clin Rheumatol. janv 2017;36(1):165-71.
68. Iudici M, Pagnoux C, Quartier P, Büchler M, Cevallos R, Cohen P, et al. Childhood- versus adult-onset ANCA-associated vasculitides: A nested, matched case-control study from the French Vasculitis Study Group Registry. Autoimmun Rev. 1 févr 2018;17(2):108-14.
69. Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. J Am Acad Dermatol. 1 oct 2005;53(4):724-8.
70. Do N, Ringold S, Brandling-Bennett H. Cutaneous polyarteritis nodosa in pediatric patients successfully treated with TNF- $\alpha$  inhibitor and methotrexate: Case series and literature review. Pediatr Dermatol. 2019;36(6):932-5.
71. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD, Tullus K, Sills J, Cleary G, et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. Rheumatology. 1 août 2009;48(8):978-86.
72. Feinstein J, Arroyo R. Successful treatment of childhood onset refractory polyarteritis nodosa with tumor necrosis factor alpha blockade. J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis. août 2005;11(4):219-22.
73. Uziel Y, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in a child with cutaneous polyarteritis nodosa. Clin Exp Rheumatol. avr 1998;16(2):187-9.
74. Wright E, Dillon MJ, Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange. Eur J Pediatr. févr 2007;166(2):145-51.
75. Maillard H, Szczesniak S, Martin L, Garot D, Machet MC, Machet L, et al. [Cutaneous periarteritis nodosa: diagnostic and therapeutic aspects of 9 cases]. Ann Dermatol Venereol. févr 1999;126(2):125-9.
76. Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. Ann Rheum Dis. 1 oct 2017;76(10):1648-56.
77. Fayand A, Sarrabay G, Belot A, Hentgen V, Kone-Paut I, Grateau G, et al. [Multiple facets of ADA2 deficiency: Vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: A literature review of 135 cases from literature]. Rev Med Interne. avr 2018;39(4):297-306.
78. Wang W, Yu Z, Gou L, Zhong L, Li J, Ma M, et al. Single-Center Overview of Pediatric Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Past Decade: A Summary and Beyond. Front Immunol. 17 sept 2020
79. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. J Clin

- Immunol. 2018;38(5):569-78.
80. Elbracht M, Mull M, Wagner N, Kuhl C, Abicht A, Kurth I, et al. Stroke as Initial Manifestation of Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *Neuropediatrics*. avr 2017;48(2):111-4.
  81. Ganhão S, Loureiro GB, Oliveira DR, Dos-Reis-Maia R, Aguiar F, Quental R, et al. Two cases of ADA2 deficiency presenting as childhood polyarteritis nodosa: novel ADA2 variant, atypical CNS manifestations, and literature review. *Clin Rheumatol*. déc 2020;39(12):3853-60.
  82. Gonzalez Santiago TM, Zavialov A, Saarela J, Seppanen M, Reed AM, Abraham RS, et al. Dermatologic Features of ADA2 Deficiency in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *JAMA Dermatol*. nov 2015;151(11):1230-4.
  83. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, Kumar P, Stone D, Jones A, et al. Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *N Engl J Med*. 18 2019;380(16):1582-4.
  84. Lee PY, Kellner ES, Huang Y, Furutani E, Huang Z, Bainter W, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol*. juin 2020;145(6):1664-1672.e10.
  85. Van Eyck L, Hershfield MS, Pombal D, Kelly SJ, Ganson NJ, Moens L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the immunologic phenotype and prevents vasculopathy in patients with adenosine deaminase 2 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2015;135(1):283-287.e5.
  86. Hashem H, Kumar AR, Müller I, Babor F, Bredius R, Dalal J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2. *Blood*. 14 2017;130(24):2682-8.
  87. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 1 févr 2013;12(4):467-76.
  88. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 26 avr 2016
  89. Cartographie des centres experts de la filière FAI2R 2020. Disponible sur: <https://www.fai2r.org>

## ANNEXES

### Annexe 1 : Fiche de recueil

#### FICHE DE RECUEIL, PAN CHEZ L'ENFANT

Patient n° ...

Année de naissance :

Sexe :

Age au premier symptôme :

Age au diagnostic :

Diagnostic clinique :

Elements Cliniques	+	Territoire(s)	+
• Lésions Cutanés			
<i>Livedo</i>			
<i>Nodules sous-cutanés</i>			
<i>Phénomène de Raynaud</i>			
<i>Purpura</i>			
<i>Erythème</i>			
<i>Necrose/ulcère des extrémités</i>			
<i>Autres</i>			
• Myalgies			
• Arthralgies			
• Neuropathie peripherique			
• Fièvre		• Perte de poids	
• Manifestations systémiques			

Examens complémentaires :

CRP (mg/L)		VS (mm/h)	
Iono (mmol/L)		ProteineU/creatU	
Urémie (g/L)		Créatininémie (mg/L)	
BHC, lipasémie		Imagerie Cérébrale	
NFS		Imagerie Digestive	
Autre			

Diagnostic anapathomopathologique :

Recherche de mutation CECR1 :

ADA2 plasmatique (mU/mL) :

Traitement d'induction :

Entretien :

*2e ligne*  
*3e ligne*

Devenir :

Rechute(s) :

## Annexe 2 : Attestation de déclaration de traitement informatique



DIRECTION GENERALE  
DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC20-268

Philippe LECA  
Directeur  
Délégation du Système  
d'Information

Guillaume DERAEDT  
Data Protection Officer

Secrétariat  
Tél. : 03.20.44.44.26  
Fax : 03.20.44.58.59

### Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Etude descriptive au sujet des caractères phénotypiques présentés par les patients pédiatriques ayant un diagnostic de périartérite noueuse** mis en œuvre en **2020**, a bien été déclaré par Helene Rouault.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le **18/12/2020**



Toute correspondance devra être adressée à :  
CHRU de Lille  
Département Ressources Numériques  
ex Clinique Fontan - 2<sup>ème</sup> étage – rue du Professeur Laguesse  
59037 LILLE Cedex



**AUTEUR : ROUAULT**

**Prénom : Hélène**

**Date de Soutenance : 15 janvier 2021**

**Titre de la Thèse : Périartérites noueuses systémiques et cutanées chez l'enfant, étude multicentrique rétrospective : à propos de 20 cas**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Pédiatrie**

**DES + spécialité : DES de Pédiatrie**

**Mots-clés : Périartérite noueuse, vascularite, forme pédiatrique, caractéristiques phénotypiques, évolution, déficit en adénosine déaminase 2**

**Contexte** : La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante bien connue chez l'adulte, contrairement à sa forme pédiatrique. De plus, une nouvelle affection apparaissant dans l'enfance avec des symptômes similaires est décrite depuis peu, mais qui nécessite un traitement différent : le DADA2. Dès lors, l'intérêt d'approfondir les connaissances concernant les périartérites noueuses pédiatriques apparaît essentiel. Une distinction dans la présentation des deux maladies pourrait ainsi être mise en évidence, afin d'améliorer la précocité de leur diagnostic, et donc leur prise en charge.

**Objectif** : Décrire les caractéristiques phénotypiques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des périartérites noueuses, avec une question de fond : ses signes cliniques pourraient-ils se distinguer de ceux associés aux déficits en adénosine déaminase 2 ?

**Méthode** : Etude descriptive multicentrique permettant de détailler les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives chez 20 enfants présentant un diagnostic de périartérite noueuse, selon les critères de l'EULAR/PRINTO/PRES, en excluant les cas de DADA2. Les dossiers des patients répondant à ces critères et suivis depuis 2005 dans les centres hospitaliers universitaires de Lille, Lyon, et Necker-Enfants Malades étaient étudiés, sur la période de mars à octobre 2020.

**Résultats** : 5 enfants avec une forme systémique et 15 enfants avec une forme cutanée étaient inclus. Le sex-ratio était de 1. Le délai médian au diagnostic était d'un mois et l'âge médian de 8 ans (2-13). 100% des formes systémiques avaient alors des signes généraux avec de la fièvre, et 80% des lésions cutanées. Les atteintes viscérales prédominantes étaient rénales (80%), digestives (60%) et neurologiques (60%). Les lésions dermatologiques suivantes étaient majoritaires dans les deux formes de la maladie : nodules sous-cutanés (85%), érythème (55%), livedo (50%), purpura (25%). Pour les formes cutanées simples, étaient présentes en sus des signes généraux chez 93%, des arthralgies et myalgies chez 67% respectivement et une neuropathie périphérique chez 20%. Au total, 55% des patients montraient une rémission complète sans traitement. La moitié des patients présentaient au moins une rechute, dans un délai médian de 2 ans.

**Conclusion** : Dans notre série, les manifestations de la maladie convergent vers celles des travaux préexistants, ne semblant pas montrer de différence avec celles du DADA2. En revanche l'évolution rencontrée chez nos patients semble plus favorable.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Eric Hachulla**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur François Dubos**

**Madame le Docteur Delphine Ley**

**Madame le Docteur Héloïse Reumaux**