



# Les périartérites noueuses

**Benjamin Terrier**

**Médecine Interne**

**Centre de Référence Maladies Auto-immunes Rares**

**Hôpital Cochin, Paris, France**



# ***Adolf Kussmaul et Rudolf Maier, 1866***



Carl Seufarth, de Gernsbach, âgé de 27 ans, tailleur, arrive le 4 mai 1865 à 10:00 dans la clinique de Médecine Interne de l'Université de Freiburg

Impression initiale : *“Le patient était l'un de ceux pour lesquels on peut déjà donner le pronostic avant le diagnostic ; la première impression était celle d'une âme perdue dont les derniers jours sont comptés.”*

# *Adolf Kussmaul et Rudolf Maier, 1866*

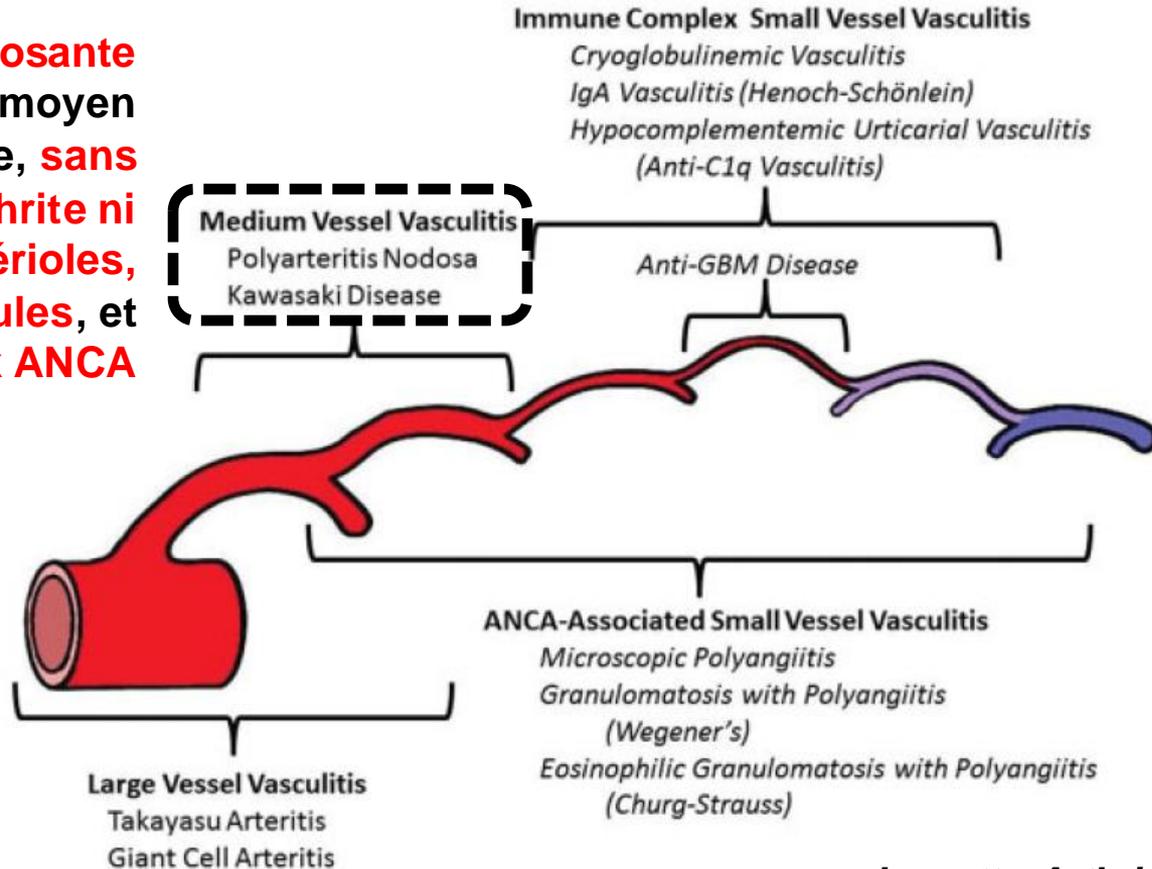


## **Rapport d'autopsie :**

«... un épaissement nodulaire particulier d'innombrables artères d'un calibre inférieur à celui de l'artère hépatique et des principales branches des artères coronaires, de l'intestin, l'estomac, les reins, la rate, et, dans une moindre mesure, dans le foie ... »

# Nomenclature de Chapel Hill 2012

**Vascularite nécrosante**  
des vaisseaux de moyen  
ou petit calibre, **sans**  
**glomérulonéphrite ni**  
**atteinte des artérioles,**  
**capillaires et veinules,** et  
**non associée aux ANCA**



# ***Périartérite noueuse***

*= vascularite nécrosante ANCA-négative*

**Nécrose fibrinoïde  
de la média**

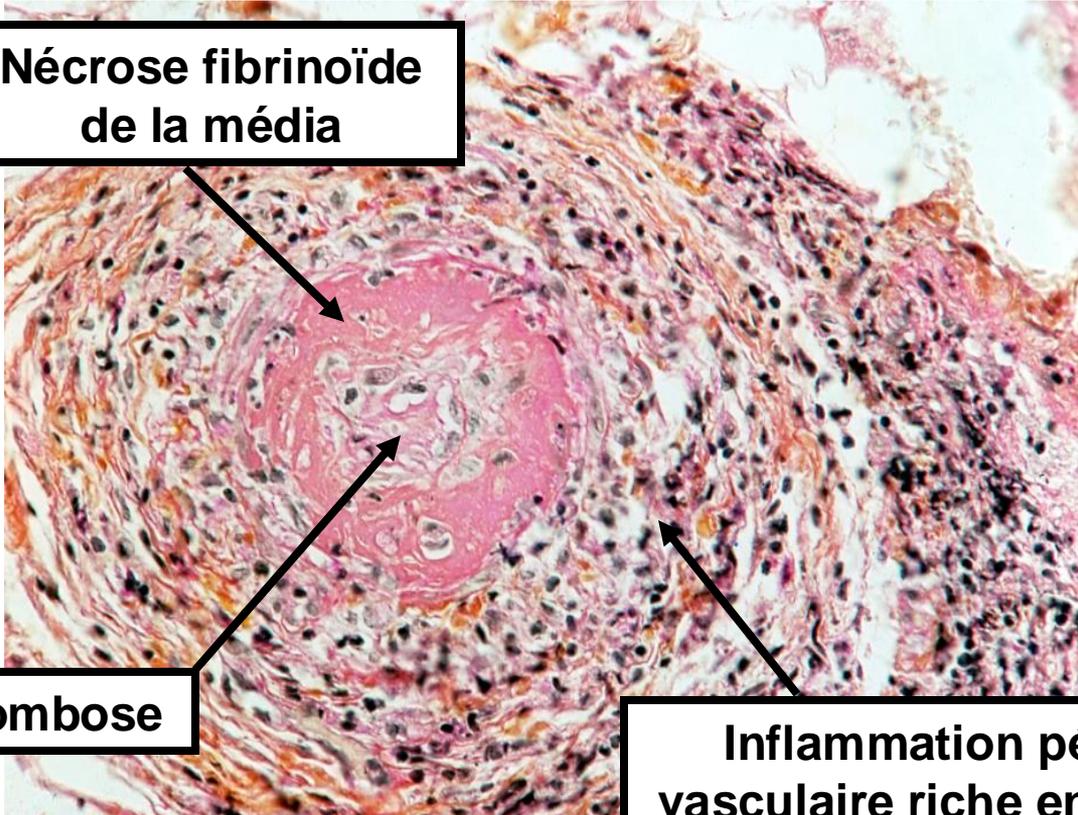
**Pas d'atteinte  
glomérulaire**

**Pas d'atteinte des  
artérioles, capillaires  
et veinules**

**ANCA négative**

**Thrombose**

**Inflammation péri-  
vasculaire riche en PNN**



# ***Périartérite noueuse***

## ***Critères de l'ACR 1990***

**Amaigrissement >4 kg**

**Livedo reticularis**

**Douleur ou gonflement testiculaire**

**Myalgies ou faiblesse musculaire**

**Mono- ou polyneuropathie**

**Pression artérielle diastolique >90 mmHg**

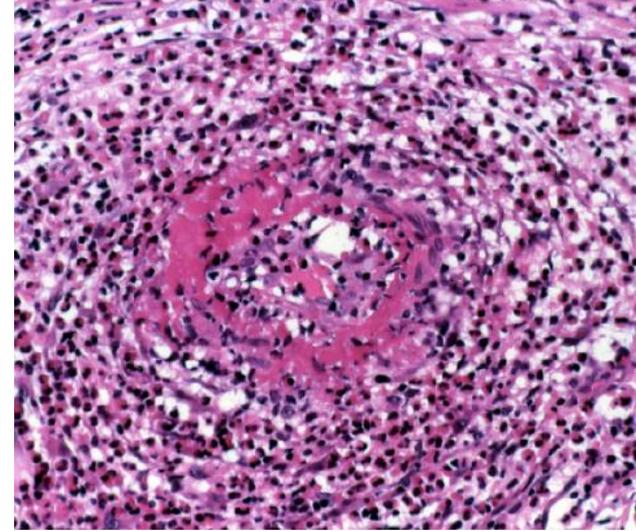
**Augmentation de la créatininémie (>133 µmol/L)**

**Infection par le VHB**

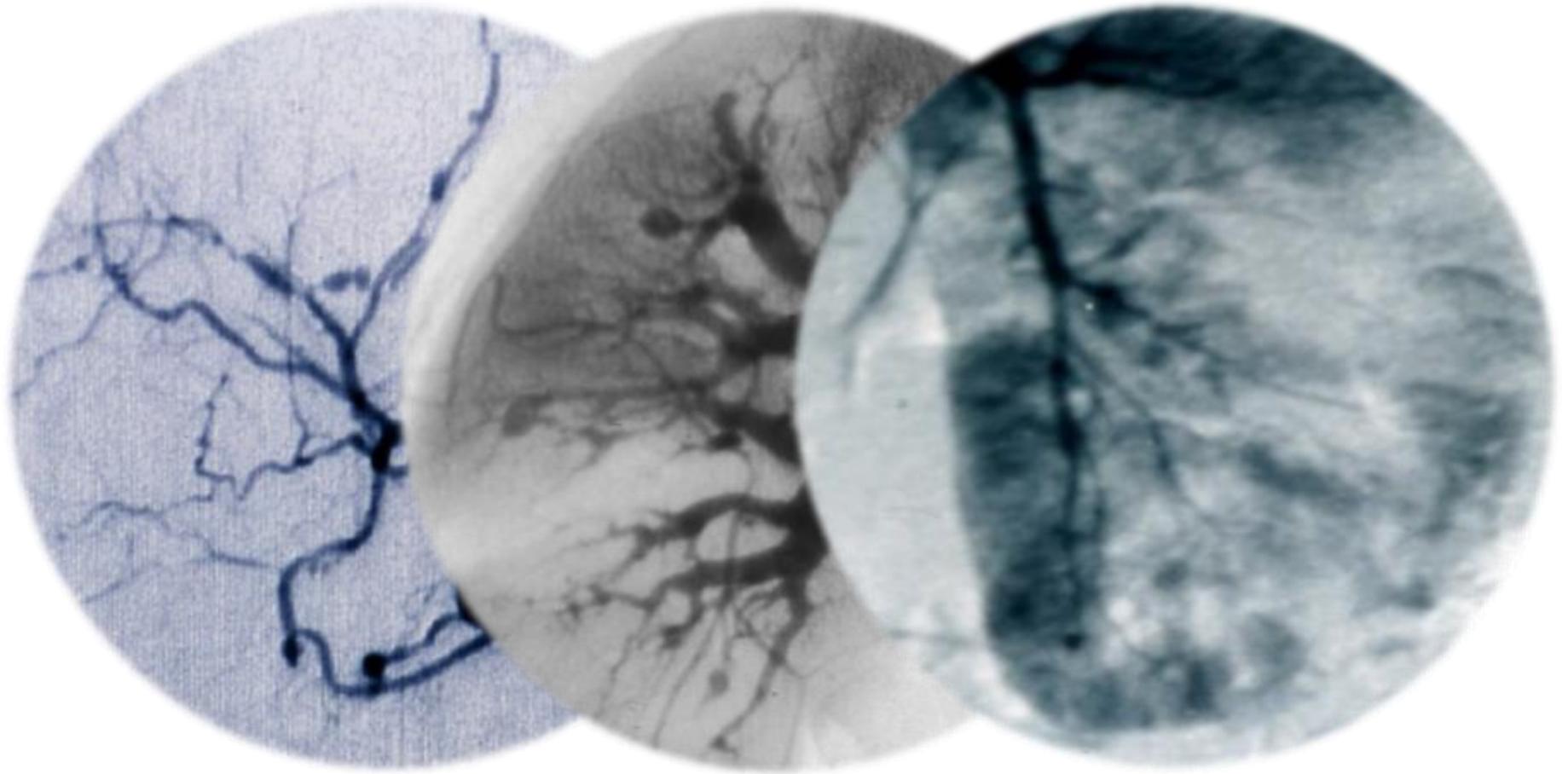
**Anomalies artériographiques**

**Biopsie montrant une vascularite riche en PNN**

***≥3 des 10 critères ci-dessus sont nécessaires pour la classification en PAN (Se 82,2%, Sp 86,6%)***



# ***Périartérite noueuse***



# Périartérite noueuse

## Critères diagnostiques du GFEV

	Criterion	PAN association†	Definition
	1. HBV infection	Positive	Markers reflecting active HBV replication, such as the presence of HBeAg in serum and/or the detection of HBV DNA at $>10^5$ copies/ml
	2. ANCA positivity	Negative	Presence of ANCA in serum, as determined by indirect immunofluorescence
	3. Asthma	Negative	Personal antecedents of asthma
	4. ENT signs	Negative	Signs of maxillary sinusitis or otitis media
	5. Cryoglobulin positivity	Negative	Detection of cryoglobulins in serum
	6. Glomerulopathy	Negative	Signs of glomerulopathy, such as proteinuria and/or hematuria, with or without renal insufficiency, not due to urinary tract infection, urolithiasis, or hematologic or other nonglomerular causes
	7. Arteriographic anomalies	Positive	Arteriogram showing aneurysms or occlusions of the visceral arteries, not due to arteriosclerosis, fibromuscular dysplasia, or other noninflammatory causes
	8. Mono-/polyneuropathy	Positive	Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy

# ***Périartérite noueuse***

## ***Epidémiologie***

**Incidence :** 0,7/100 000 h

**Prévalence :** 6,3/100 000 h (UK)

3,5/100 000 h (France)

Baisse de l'incidence concomitante de la vaccination  
VHB et des mesures d'hygiène

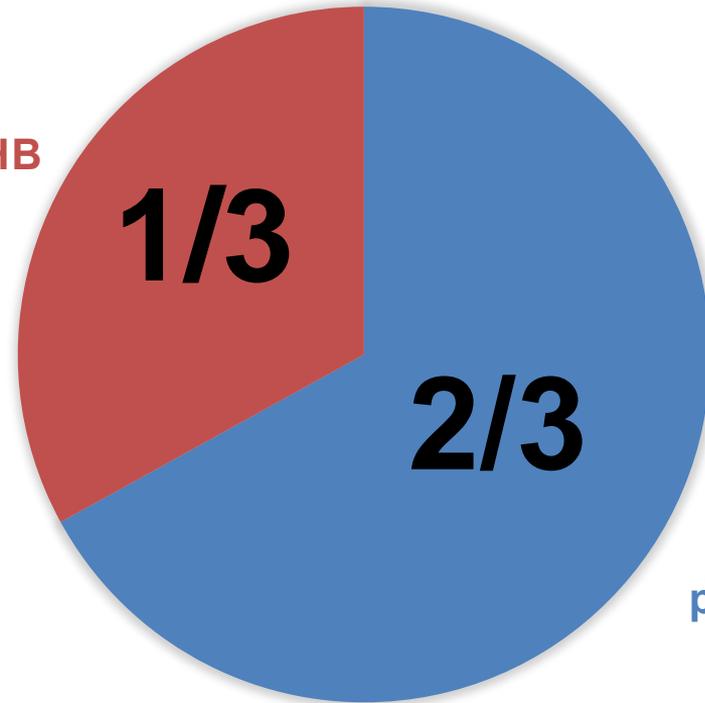
# ***Périartérite noueuse***

***De 1963 à 2005***

Prédominance masculine  
(1,7 ♂ pour 1 ♀)

Age médian 51 ans

**PAN-VHB**



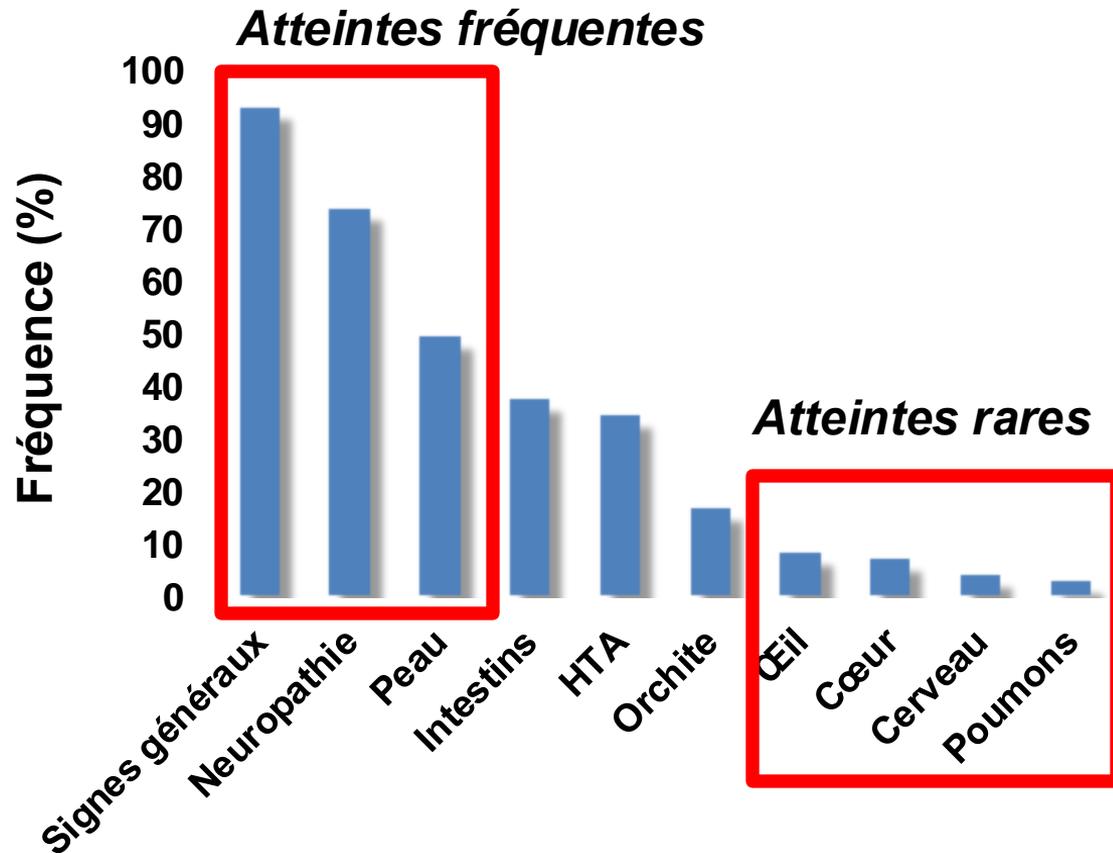
**PAN  
primitives**

# Périartérite noueuse

De 1963 à 2005

Prédominance masculine  
(1,7 ♂ pour 1 ♀)

Age médian 51 ans



# Atteinte neurologique périphérique

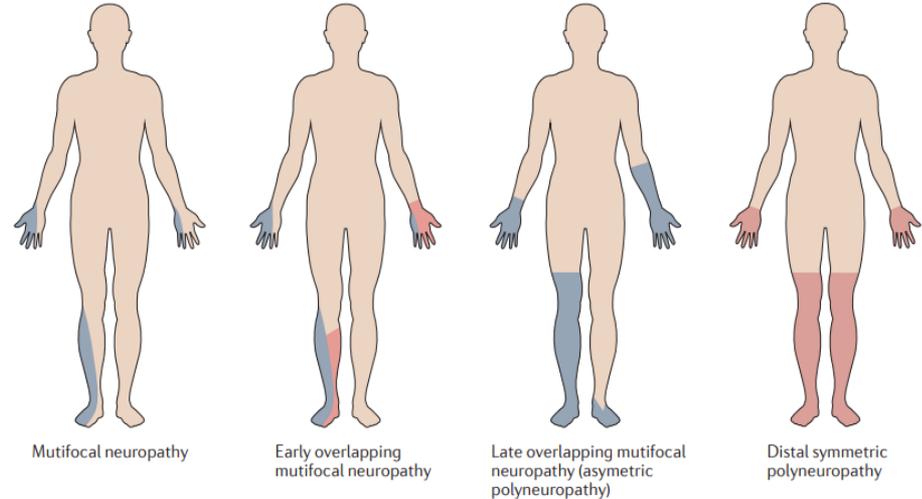
## Classiquement

- Neuropathie **asymétrique**  
**asynchrone**
- Sensitive ou sensitivo-motrice
- **Douloureuse**
- Mode d'installation  
**aigu/subaigu**

*Parfois plus insidieuse, longueur dépendante*

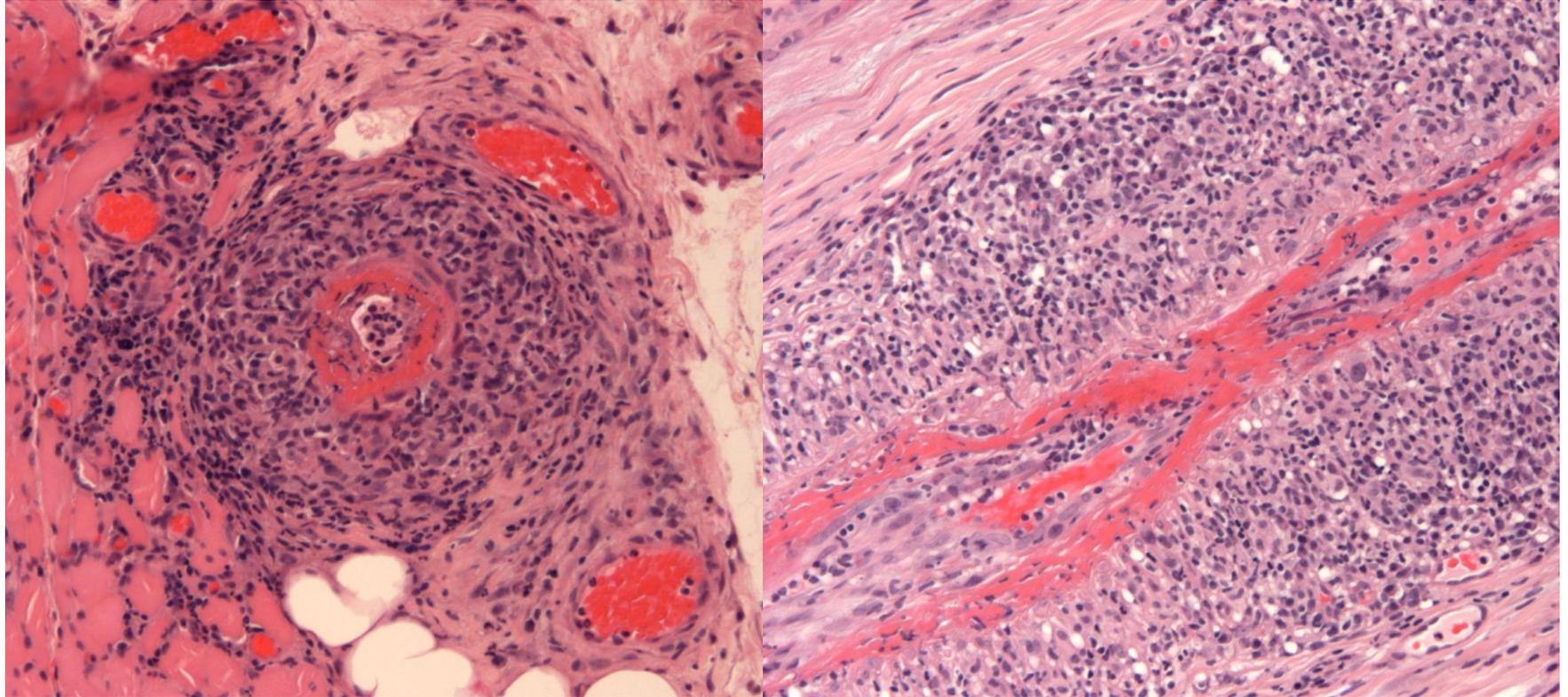
**ENMG:** asymétrique **axonale**

(pseudo-bloc de conduction transitoire, phase précoce)



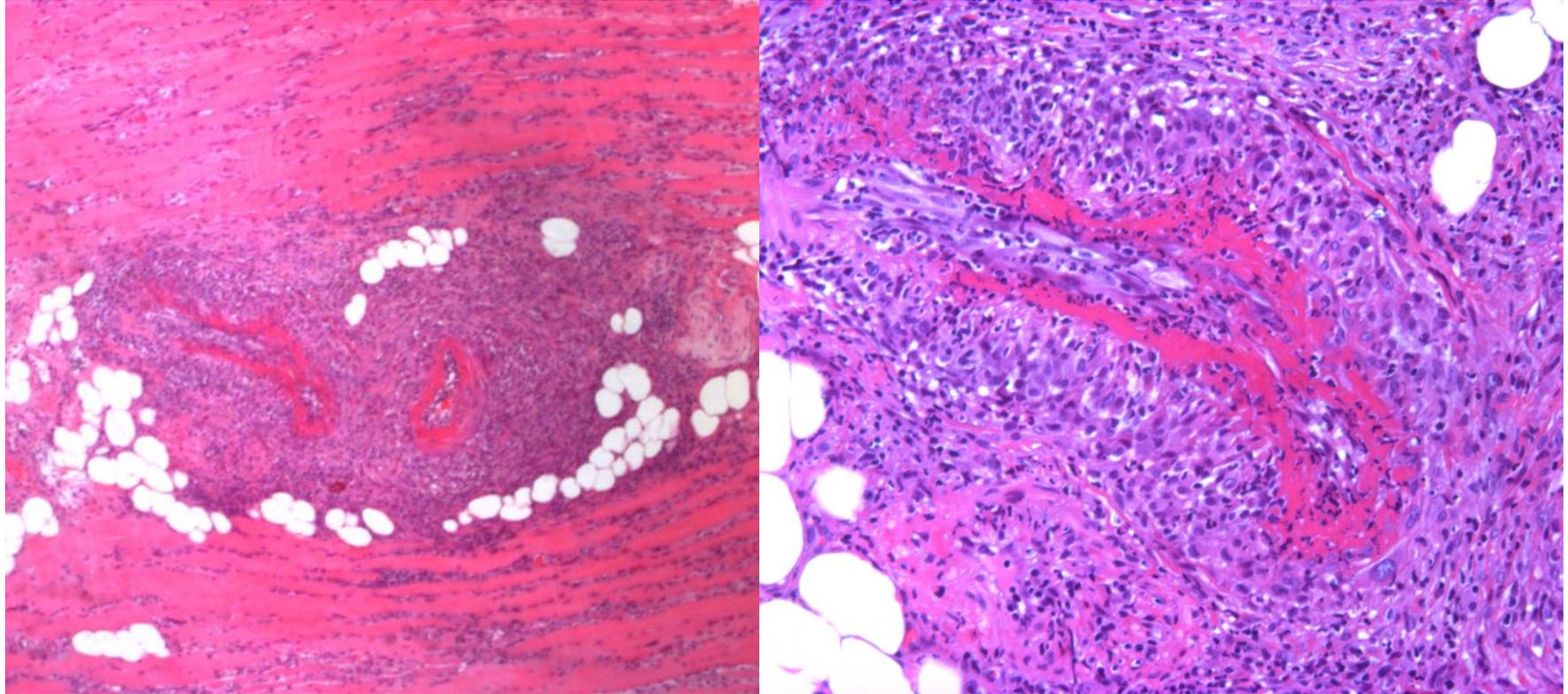
# ***Périartérite noueuse***

## ***Histologie neuro-musculaire***



# ***Périartérite noueuse***

## ***Histologie neuro-musculaire***



# ***Atteinte cutanée***

Nodules, livedo, ulcères,  
nécroses +++

Purpura, bulles hémorragiques  
possibles, témoignant d'une  
atteinte des petits vaisseaux



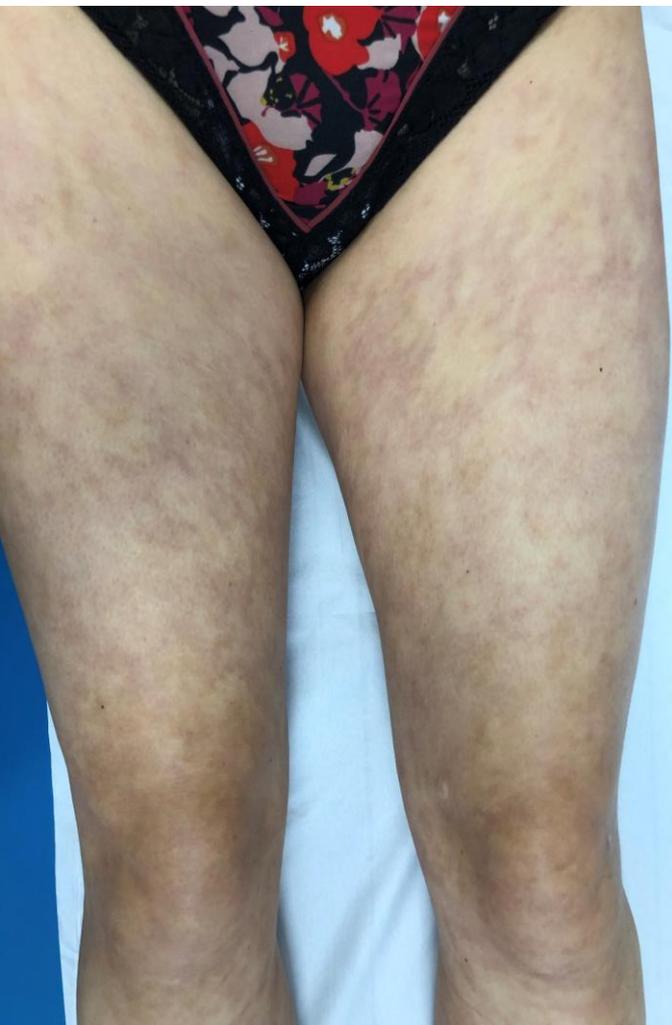
***Livedo racemosa***

***Livedo  
racemosa***



***Dermite ocre,  
purpura,  
micro-  
ulcérations***

**Livedo**



**Nodules et livedo**



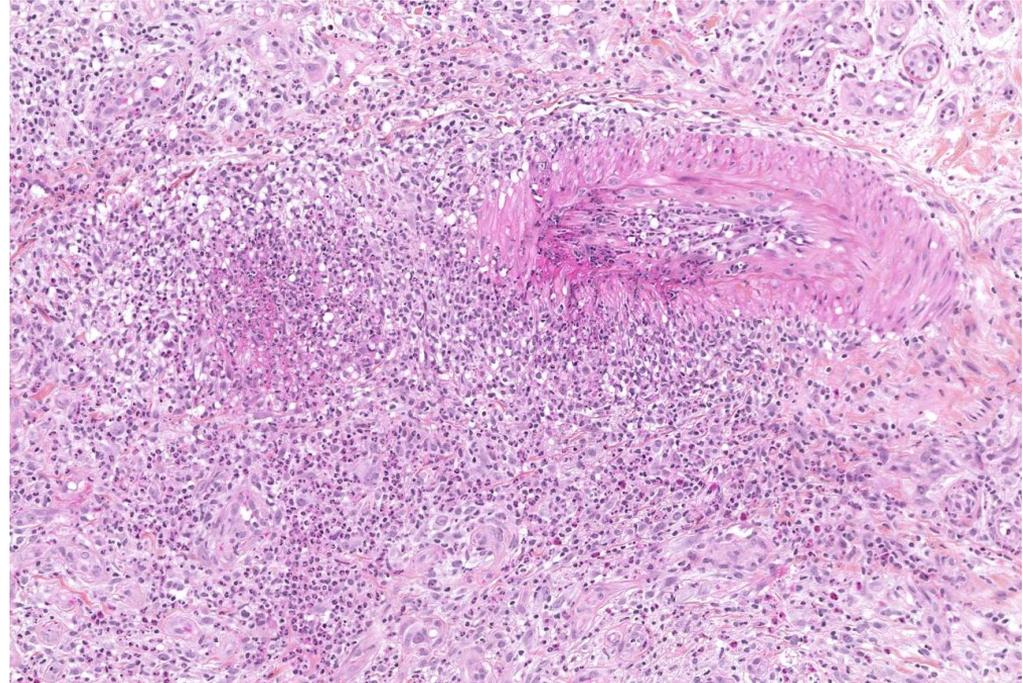
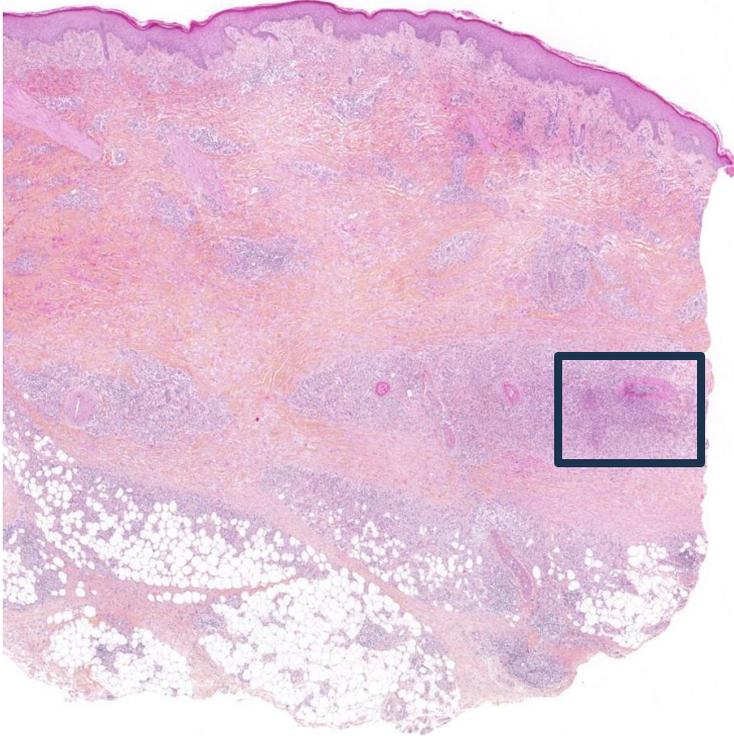
**Nodules et livedo**



**Images : Nicolas Dupin, Selim Aractingi**

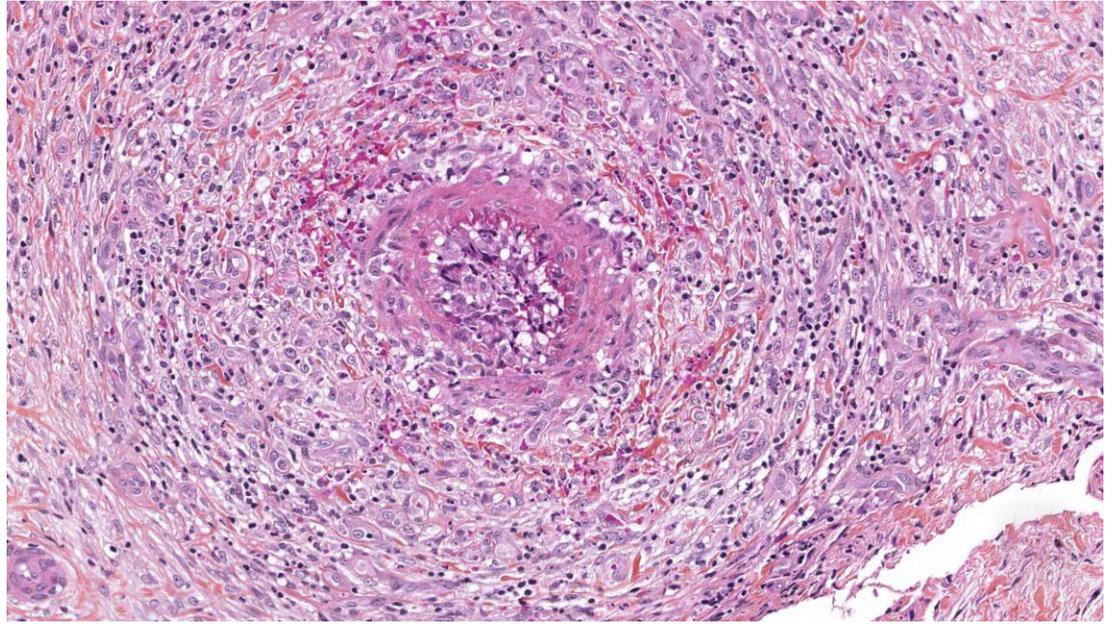
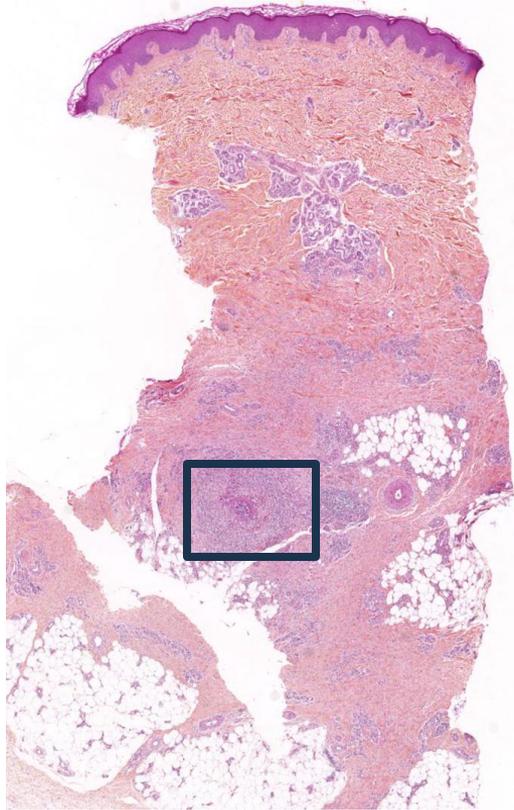
# ***Périartérite noueuse***

## ***Histologie cutanée***



# ***Périartérite noueuse***

## ***Histologie cutanée***



# ***Périartérite noueuse***

***De 1963 à 2005***

Prédominance masculine  
(1,7 ♂ pour 1 ♀)

Age médian 51 ans

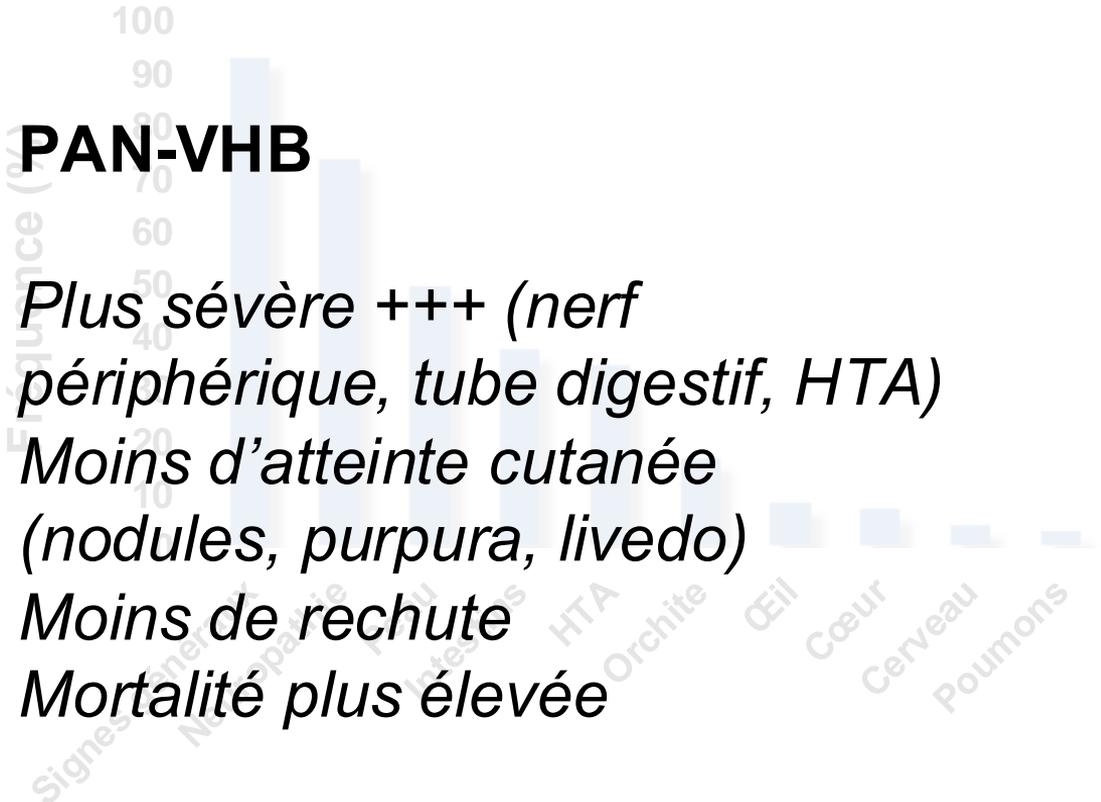
## **PAN-VHB**

*Plus sévère +++ (nerf  
périphérique, tube digestif, HTA)*

*Moins d'atteinte cutanée  
(nodules, purpura, livedo)*

*Moins de rechute*

*Mortalité plus élevée*



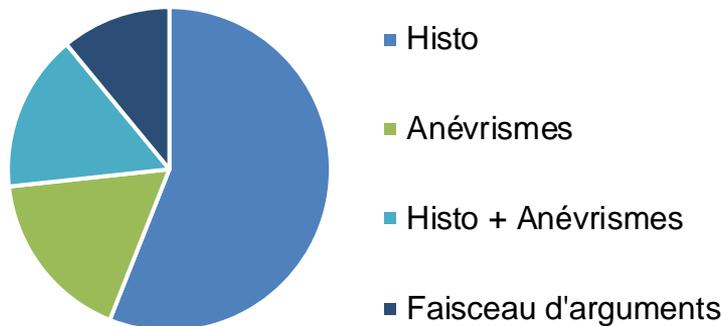
# Périartérite noueuse

## De 2005 à aujourd'hui

196 patients inclus

Sexe masculin: 61%

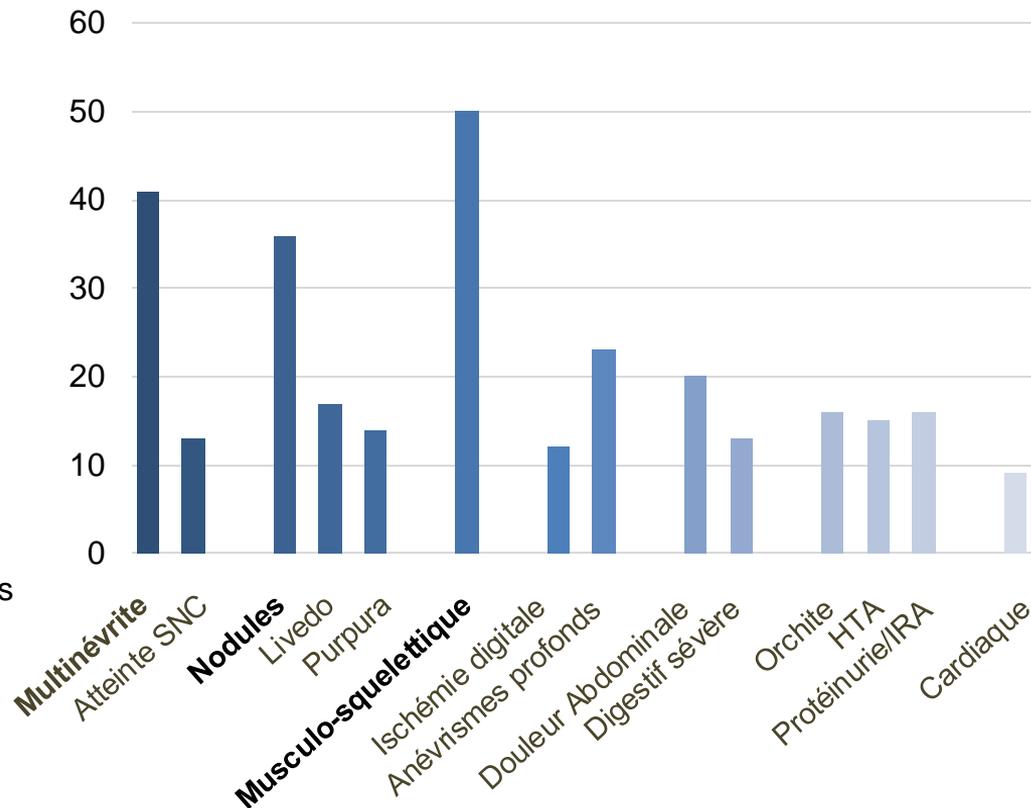
Age 53 ± 18 ans



Signes généraux: 84%

Fièvre: 54%

Amaigrissement: 50%



# Périartérite noueuse

## De 2005 à aujourd'hui

Variable	Moyenne +/- SD
CRP (mg/l)	126 +/- 100
PN Neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	9690 +/- 7579
PNN >7000	125 ( <b>63%</b> )
PN Eosinophiles (/mm <sup>3</sup> )	555 +/- 1465
Eosinophilie >500	18/112 ( <b>16%</b> )
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	1085 +/- 1340
Monocytose >1000	52/111 ( <b>47%</b> )

Plus

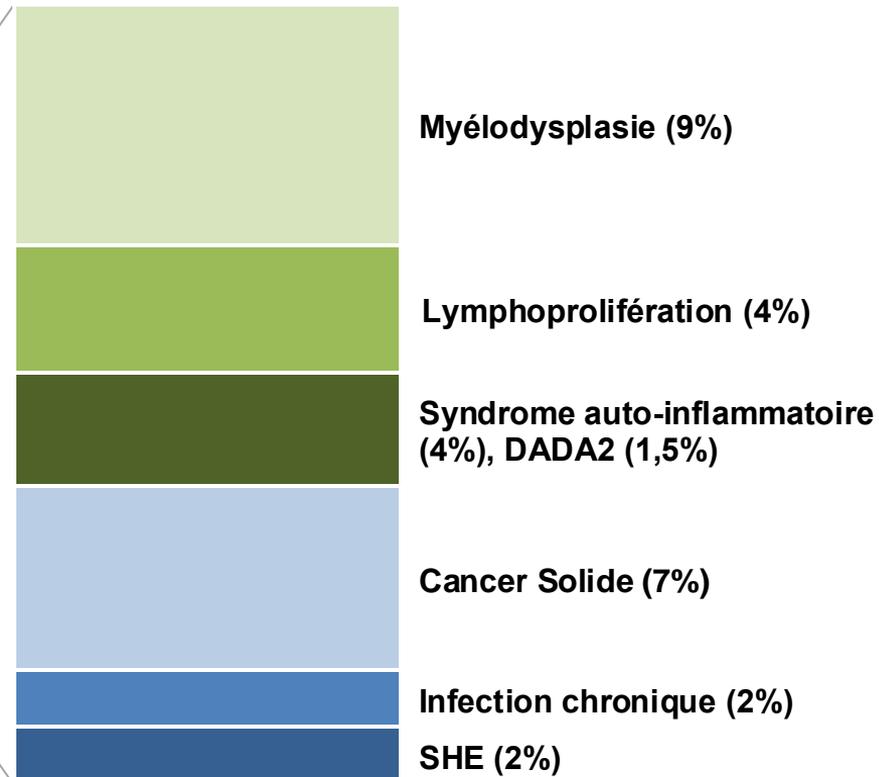
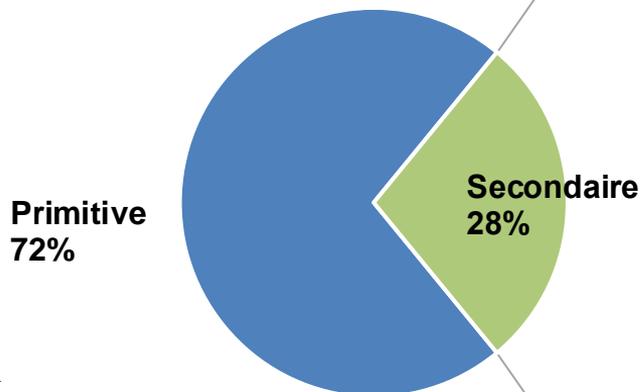
- D'atteinte pulmonaire
- D'atteinte cardiaque

Plus

- D'atteinte digestive
- D'atteinte rénale
- D'orchite
- De syndrome inflammatoire

# Périartérite noueuse

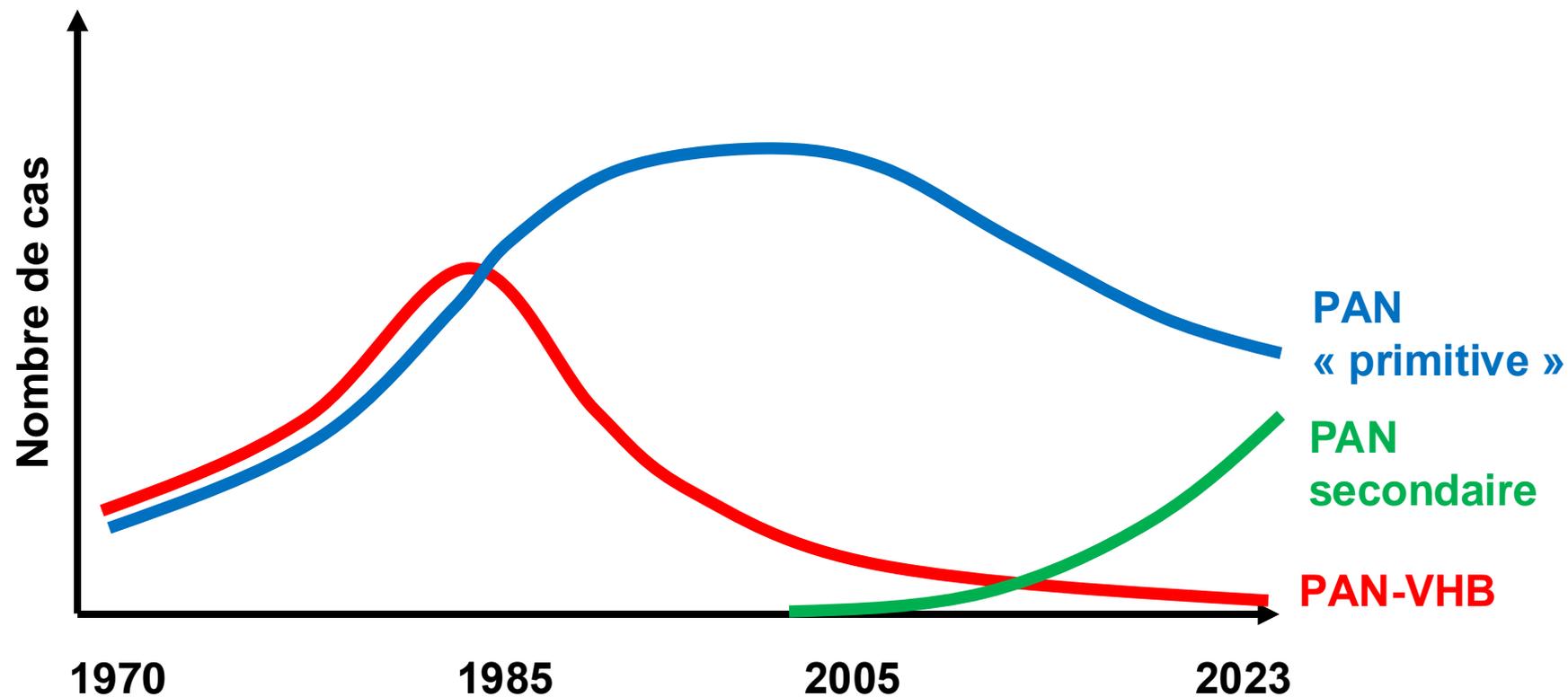
## De 2005 à aujourd'hui



### Mortalité

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

# *Evolution des étiologies des PAN*



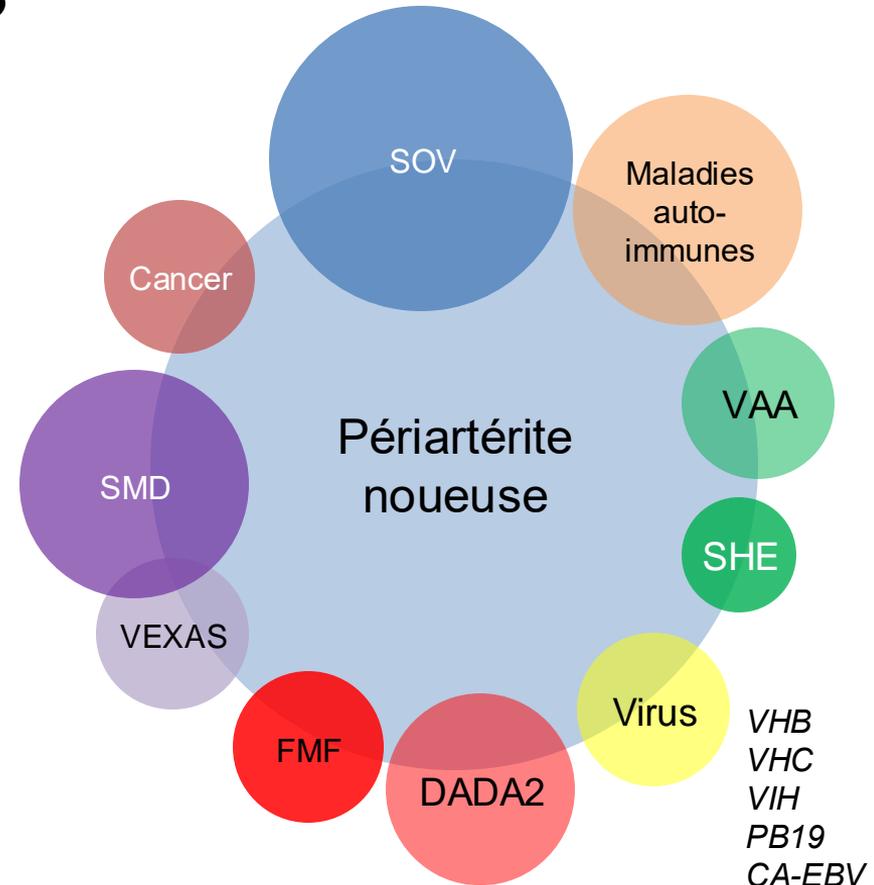
# Questions actuelles sur la PAN

## Maladie ou syndrome ?

Plusieurs phénotypes

Forme primitive (PAN « primitive »)

Formes secondaires dominées par les **syndromes myélodysplasiques, maladies auto-inflammatoires et cancers/hémopathies**



# ***Traquer la forme secondaire***

## **DADA2**

Age jeune +++

Fièvre, AVC lacunaires précoces

Livedo racemosa, vascularite nodulaire

Hypertension portale, déficit immunitaire, érythroblastopénie, neutropénie

## **VEXAS**

Homme, >50 ans

Anémie macrocytaire

Chondrites, thromboses veineuses

## **SMD/ LMMC**

Cytopénies

Anémie macrocytaire

Monocytose

# ***Questions nosologiques***

## ***PAN cutanée vs. systémique***

**Atteinte des artères du derme profond et de l'hypoderme**

**Evolution chronique et récidivante, rarement vers une PAN systémique**

Artérite possible des muscles ou nerfs adjacents, bien qu'il ne soit pas certain qu'il s'agisse de lésions de vascularite nerveuse et de mononeuropathie mutiple

Absence de consensus sur la question de l'apparition d'une mononeuropathie mutiple ou d'une vascularite dans les muscles et le fait de poser un diagnostic de PAN systémique



# Questions nosologiques

## PAN cutanée vs. systémique

### Caractéristiques des patients nécessitant plusieurs lignes de traitements

	Second-line treatment (n = 42)	No or single treatment (n = 26)	P value
Age, years, median (IQR)	39 (25-49)	39 (28-56)	.28
Female sex	32 (76)	21 (81)	.76
Fever	8 (19)	0 (0)	<b>.02</b>
Livedo	30 (71)	23 (88)	.13
Nodules	33 (78)	14 (54)	<b>.04</b>
Purpura	10 (24)	2 (8)	.11
Ulcers	7 (17)	4 (15)	.89
Arthralgia	16 (38)	9 (35)	.80
Sensory neuropathy	19 (45)	3 (11)	<b>.007</b>
Baseline CRP level > 5 mg/L	24 (57)	9 (34)	.08

### Facteurs associés à l'obtention d'une rémission complète

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	cOR (95% CI)	P value	aOR (95% CI)	P value*
Age > 40 years	1.80 (0.63-5.09)	.27	2.43 (0.79-7.83)	.13
Sex	1.30 (0.36-4.68)	.69	1.41 (0.39-5.88)	.61
Livedo	0.86 (0.25-2.94)	.81		
Nodules	0.85 (0.28-2.55)	.77		
Purpura	0.39 (0.08-1.96)	.26		
Ulcers	1.34 (0.35-5.20)	.67		
Fever	0.72 (0.13-3.90)	.70		
Arthralgia	1.09 (0.37-3.14)	.88		
Neuropathy	0.22 (0.04-1.09)	.06	0.19 (0.03-0.81)	<b>.04</b>
CRP level > 5 mg/L	1.30 (0.29-5.86)	.72		

# Questions nosologiques

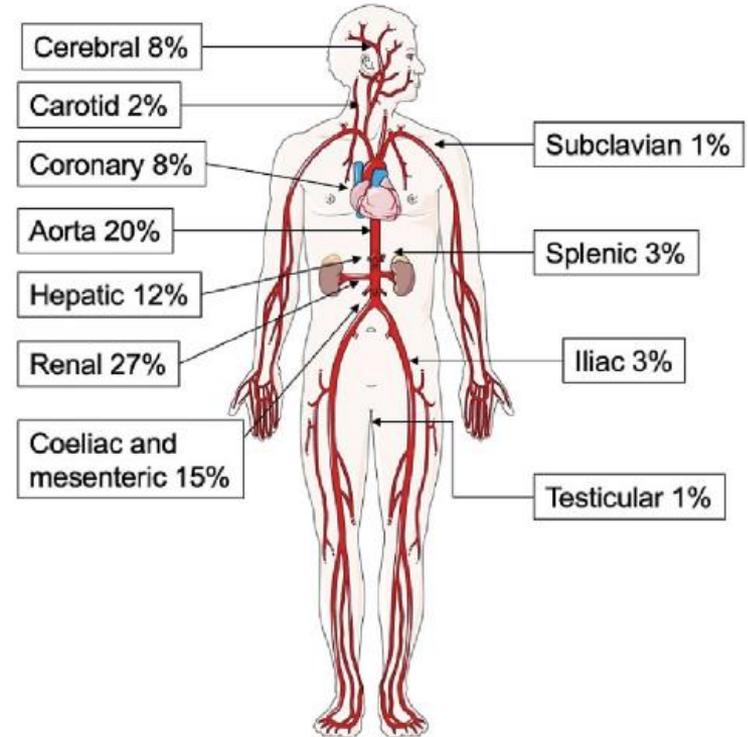
## Microanévrismes = PAN ?

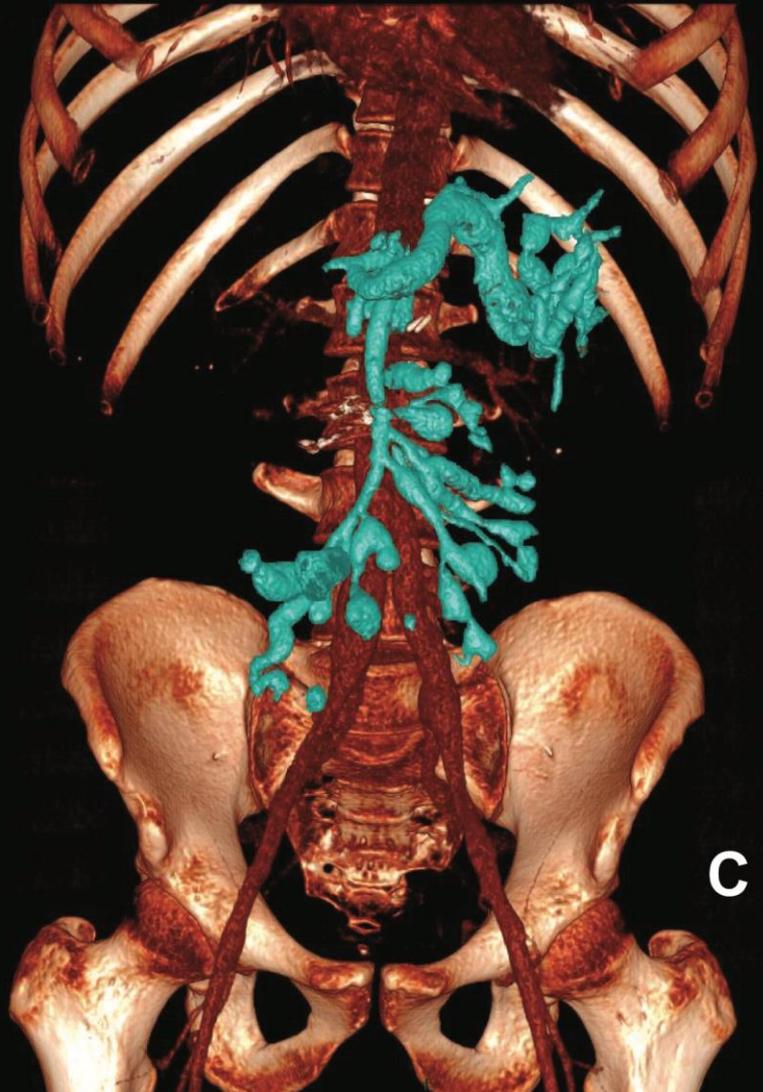
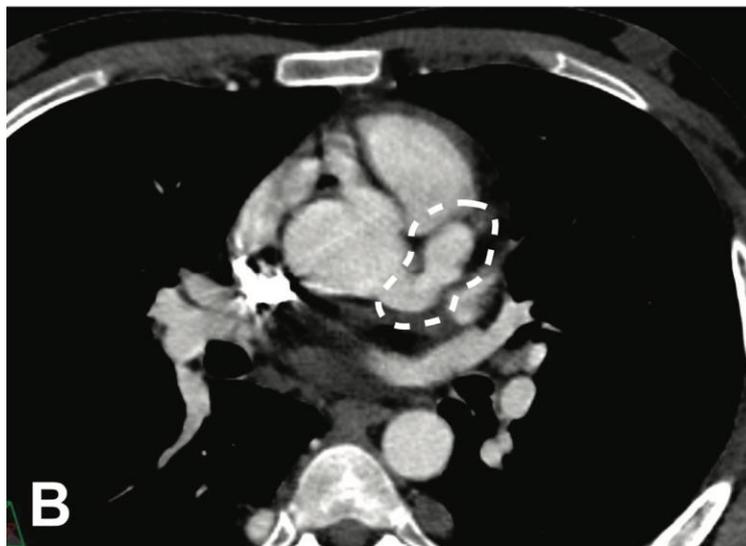
Etude multicentrique rétrospective et revue systématique (?) de la littérature des patients avec ANCA positifs et >1 anévrisme(s)

Anévrismes plus fréquents chez GPA et affectant principalement les vaisseaux de taille moyenne (artères rénales +++)

Risque de rupture élevé (43%)

Anévrismes possibles au cours de vascularites à IgA ou cryoglobulinémies





### Définition

Lymphoprolifération NK et/ou T en lien avec une infection chronique active à l'EBV

### Epidémiologie

Asie ++, Afrique subsaharienne, Amérique du Sud  
Âge moyen diagnostic : 11 ans (Asie)



Iwatsuki K, Eur J Dermatol, 2019

### Physiopathologie

EBV infectant habituellement les lymphocytes B (via CD21) et les cellules épithéliales de la sphère ORL  
CA-EBV lié à l'infection des lymphocytes T et/ou NK par EBV

- Défaut de cytotoxicité
- Prolifération clonale des cellules infectées (via activation STAT3, NFκB, CD40, CD137)
- Augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IFN-γ, TNF-α)

### Formes cliniques

**Systémique** : fièvre prolongée, adénopathies, hépatosplénomégalie  
**Lymphomes T CD8+ de l'enfant** : forme suraigüe avec hémophagocytose  
**Cutanées pures** : Hydroa vacciniforme, hypersensibilité aux piqûres d'insectes  
**Mimant une vascularite** (Behçet, PAN) ou maladie auto-inflammatoire

### Complications

Syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) : pas de facteurs prédictifs  
Lymphomes T/NK (réfractaires aux traitements), leucémies

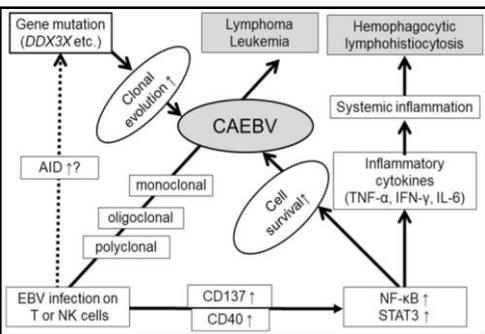
### Traitements

**Allogreffe CSH +++**  
**Alternatives** : glucocorticoïdes, VP16, ciclosporine, bortezomib, JAKinib (Ruxolitinib)  
Place des anti-viraux non démontrée



### Pronostic

Survie à 15 ans : 66% si allogreffe), 25% sans allogreffe



### Diagnostic

Clinique évocatrice (fièvre persistante sans cause retrouvée)  
Sérologie EBV : IgG et IgA anti-VCA, IgG et IgA anti-EA, (très mauvaise sensibilité des IgG anti-EBNA +++)  
Réplication virale dans PBMC : PCR EBV fortement + (5-6 log)  
Infection des lymphocytes T/NK dans les tissus (EBER+ en HIS) ou le sang périphérique (flowFISH)  
Exclusion des diagnostics différentiels (maladies auto-immunes, hémopathie, déficit immunitaire,...)

# ***Messages clés***

**PAN = vascularite nécrosante ANCA-négative**

**PAN = Maladie ou un syndrome ?**

**Penser aux formes secondaires +++ : SMD/LMMC,  
cancers, DADA2, VEXAS, ...**

**Distinguer la forme cutanée de la forme systémique a-t-il encore du sens ?**

# Remerciements

Loic Guillevin  
Xavier Puéchal  
Luc Mouthon  
Stanislas Faguer  
Noémie Jourde-Chiche  
Alexandre Karras  
Camile Taillé  
Vincent Cottin  
Maxime Samson  
Antoine Néel  
Grégory Pugnet

Julien Rohmer  
Paul Cioni  
Yann Nguyen  
Tous les  
investigateurs  
du GFEV



Pierre Sohier  
Nicolas Dupin  
Selim Aractingi



Marie Jachiet



Cord Sunderkötter



INSERM U970  
Pierre-Louis Tharaux  
Olivia Lenoir  
Paul Breillat  
Léa Dionet  
Margot Poux  
Kevin Chevalier  
Alexandre Karras

