

## Panartérite noueuse (PAN)

### Diagnostic, évolution, principes de traitement

Pathologie de l'appareil locomoteur - rhumatologie DCEM3

Internat n° 329 - Mise à jour 2011

### Introduction

- La panartérite noueuse (ou périartérite noueuse) ou maladie de Kussmaul-Meier est le prototype des vascularites nécrosantes systémiques
- C'est une vascularite des artères de moyen calibre de cause habituellement inconnue
- On individualise cependant dans ce groupe les panartérites noueuses liées au virus de l'hépatite B. La PAN est désormais séparée d'autres entités regroupées sous le chapitre des vascularites à ANCA (anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles) qui touchent les vaisseaux de petit calibre et comprend la granulomatose de Wegener, la PAN microscopique, l'angéite granulomateuse de Churg et Strauss encore appelée angéite allergique hyper-éosinophile. On y rattache les formes rénales localisées de type glomérulonéphrites nécrosantes à croissants pauci-immunes.
- Affection grave spontanément, la PAN est diagnostiquée sur des critères précis.
- Des critères pronostiques ont permis des progrès thérapeutiques et une amélioration de la survie

### Epidémiologie

- Une étude française en 2000 estime la prévalence de la PAN à  $30,7/10^6$  h chez l'adulte (intervalle de confiance à 95% : 21-40). Par comparaison cette même étude cite les chiffres de
  - $23,7/10^6$  h pour la maladie de Wegener (IC 95% : 16-31)
  - $25,1/10^6$  h pour la PAN microscopique (IC 95% : 16-34)
  - $10,7/10^6$  h pour le syndrome de Churg et Strauss (IC 95% : 5-17)
- L'incidence annuelle n'est pas connue avec certitude. En Angleterre, entre 1989 et 2003 les chiffres sont de :
  - $10,2/10^6$  h pour la maladie de Wegener
  - $5,8/10^6$  h pour la PAN microscopique
  - $4,2/10^6$  h pour le syndrome de Churg et Strauss

### Diagnostic positif

#### I - Forme typique

Le diagnostic repose sur un groupement de signes cliniques diversement associés. Cependant, le tableau le plus classique est celui d'une multinévrite avec altération de l'état général.

#### A. Clinique

##### 1. Signes généraux

C'est habituellement un tableau d'altération de l'état général fébrile (2/3 des cas). Un temps isolé, il s'associe souvent à un des signes secondaires parmi les suivants.

##### 2. Atteinte musculaire

Myalgies intenses, diffuses (parfois focales), amyotrophiantes avec "fonte musculaire" et élévation variable des enzymes musculaires (CPK).

##### 3. Atteinte neurologique

Classique multinévrite distale ou polynévrite : neuropathie axonale, précoce, inaugurale dans 10 % des cas, présente chez deux tiers des malades. A début brutal ou rapide, l'atteinte est sensitivo-motrice, l'extension se fait par poussées successives.

La régression est lente en 6 à 18 mois. Les atteintes centrales sont rares (formes graves) : épilepsie, syndrome focal, méningite, par artérite cérébrale ou par rupture d'anévrisme.

Figure 1 : PAN : paralysie radiale



#### 4. Atteinte ostéo-articulaire

Arthralgies ou arthrites vraies, migratrices, épargnant les ceintures, touchant les grosses articulations périphériques. Une périostite floride des diaphyses et métaphyses est parfois observée, responsable de douleurs osseuses.

#### 5. Atteinte cutanée

Les lésions caractéristiques sont les nodules (sur les trajets vasculaires), mais on décrit aussi des ulcérations cutanées, des gangrènes distales, un livedo reticularis ou racemosa : 50 % des patients au moins ont une atteinte cutanée. Elle traduit l'atteinte anatomique des artères de moyen calibre. L'atteinte des capillaires et des artéριοles doit faire discuter le diagnostic de polyangéite microscopique qui doit être distinguée actuellement de la PAN classique (voir plus loin). Il s'agit alors d'un purpura infiltré, de papules, d'urticaire (trisymptôme de Gougerot).

Figure 2 : PAN : livédo réticulaire



Figure 3 : PAN : Gangrène distale digitale



Figure 4 : Anévrysme intra-rénal d'artère de moyen calibre



Figure 5 : PAN : nodule sous-cutané



## 6. Atteinte pulmonaire

Asthme (15 % des cas) : grave et corticodépendant. Il est en fait rare dans la PAN classique et s'observe habituellement dans l'angéite de Churg et Strauss. Les autres atteintes (25 % des cas) sont représentées par des épanchements pleuraux et des infiltrats interstitiels éosinophiliques. Ces manifestations se voient plus dans le syndrome de Churg et Strauss.

## 7. Appareil uro-génital

Atteintes rénales : non pas les glomérulopathies (20 % des cas) rapidement progressives avec insuffisance rénale et parfois syndrome néphrotique (5 % des cas), qui sont le fait de la PAN microscopique, mais néphropathies vasculaires (20 % des cas), avec oligo-anurie et hypertension artérielle (HTA) sévère. Les risques de la ponction-biopsie rénale sont grands : rupture rénale et hémorragie par lésion anévrismale. Des lésions urétérales sont possibles (sténoses) mais rares. L'orchite (aseptique, fébrile avec altération de l'état général) est un des signes classiques de découverte de la panartérite noueuse, elle est fréquente dans les formes liées au virus de l'hépatite B (HBV).

## 8. Appareil cardiovasculaire

Atteinte cardiaque dans 40 % des cas. C'est une myocardite sans angor, d'évolution rapide avec troubles du rythme, hypertrophie ventriculaire gauche, blocs de branche, évoluant vers l'insuffisance cardiaque et aggravée par l'hypertension artérielle. Les péricardites sont rares. L'hypertension artérielle est fréquente, précoce dans 40 % des cas. Elle persiste en règle après guérison avec son évolution propre. Les atteintes artérielles distales aboutissent à des gangrènes.

## 9. Appareil digestif

Douleurs abdominales dans 25 à 60 % des cas : lésions ischémiques conduisant à des infarctus ou des perforations. Des hémorragies cataclysmiques s'observent après rupture d'anévrisme. Il n'existe pas de parallélisme anatomo-clinique.

## 10. Atteintes rares

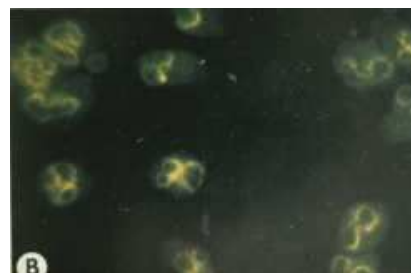
Citons : infarctus osseux et périostites des os longs, sclérite et décollement de rétine, rupture splénique, sinusites, atteintes mammaires.

## **B. Biologie**

Il n'y a pas de critère biologique formel. On note :

- un syndrome inflammatoire (élévation de la vitesse de sédimentation, de la protéine réactive (CRP), de la fibrine) ; son absence fait rechercher une cryoglobulinémie (la vitesse de sédimentation reste normale dans 5 à 10 % des cas).
- une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile peut se rencontrer ; l'hyperéosinophilie est plutôt le fait d'une angéite de Churg et Strauss. Il n'y a pas de facteurs antinucléaires (FAN), les cryoglobulines (rares, moins de 5 % des cas) s'accompagnent d'une hypocomplémentémie et de complexes immuns circulants
- des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) de type p (périphérique) détectés par immunofluorescence indirecte sur frottis de polynucléaires et typés en ELISA comme anti-myéloperoxydase, sont habituellement absents sauf chez 15 % des panartérites noueuses classiques (leur fréquence est plus élevée au cours du syndrome de Churg-Strauss 60 %).

Figure 6. Anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles de type périnucléaire (ANCA-P) anti-MPO (myéloperoxydase)



- La sérologie HBS était positive dans 40 % des séries anciennes ; cette fréquence est en diminution (7 % à partir de 1996 grâce à la couverture vaccinale).
- La sérologie HCV est beaucoup plus rarement positive dans la PAN classique, de même que la sérologie VIH.

## **C. Electromyogramme**

De stimulation et de détection avec étude des vitesses de conduction, il objective une neuropathie axonale et guide la biopsie.

## **D. Artériographie**

Ses indications sont une suspicion d'atteinte abdominale ou rénale, une indication de ponction-biopsie rénale (qui est récusée en présence d'anévrisme), un échec des autres méthodes d'investigations. Présence de multiples anévrismes de

petite taille (1 à 5 mm de diamètre) bien visibles au temps artériolaire (car ils sont parenchymateux). Une artériographie normale n'élimine pas le diagnostic.

### E. Histologie

C'est l'examen essentiel. Idéalement il faut prélever en zone malade. Le site biopsié est orienté par l'examen clinique et les résultats de l'électromyogramme. Sinon, il faut prélever un fragment de vaisseau distal (rameau sensitif superficiel péronier). La biopsie neuromusculaire distale est plus rentable (au prix de séquelles sensibles) que la biopsie musculaire proximale à l'éveugle. Les biopsies peuvent aussi s'orienter selon la pathologie d'organe (peau, rein ...). Il est parfois nécessaire d'épuiser tout le bloc : les lésions sont segmentaires. La lésion élémentaire est la panvascularite avec nécrose fibrinoïde.

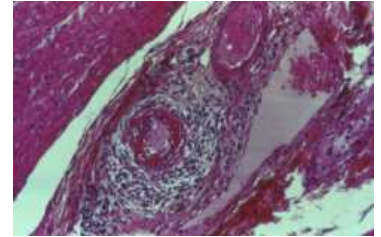


Figure 7. PAN : Biopsie musculaire : panartérite inflammatoire avec nécrose fibrinoïde et infiltrat périvasculaire d'artère de moyen calibre

- Périartérite : histologiquement, l'inflammation semble localisée à l'adventice, "noueuse" car présence de nodules (palpables) sur les vaisseaux correspondant à une lésion inflammatoire ou à un anévrisme
- Topographie : lésions segmentaires intéressant des artères de moyen calibre avec une prédilection pour les bifurcations.
- La média est le siège d'une nécrose fibrinoïde (vascularite nécrosante) constituée d'un matériel anhisto éosinophile homogène, formé d'exsudat protéique, associée à une destruction de la limitante élastique interne (vascularite nécrosante). L'intima est oedématisée, un infiltrat cellulaire est présent (initialement à polynucléaires puis lymphoplasmocytaire). Il n'y a pas de cellules géantes. L'évolution se fait vers l'obturation artérielle et l'infarctissement des tissus d'aval.
- Plusieurs stades histologiques peuvent coexister en fonction du stade évolutif ou de l'efficacité et de la précocité des traitements : lésion précoce avec granulome inflammatoire et nécrose fibrinoïde, lésion cicatricielle avec disparition de la nécrose et évolution du granulome vers la fibrose, stade séquellaire avec fibrose fixée.
- La lésion tissulaire est un infarctus blanc (peau, viscères, muscle, nerf, rein ...).

### F. Critères diagnostiques de PAN classique

Plusieurs types de critères diagnostiques ou de classification sont à la disposition du praticien pour aboutir au diagnostic de panartérite noueuse.

#### a. Critères de Guillevin (le diagnostic nécessite la présence d'au moins 5 critères)

- Altération de l'état général
- Fièvre
- Multinévrite
- Asthme grave récent
- Cardiomyopathie primitive
- Purpura infiltré et (ou) nodules sous-cutanés
- Polyarthrite
- Myalgies
- Artériopathie distale
- Orchite non infectieuse
- Néphropathie vasculaire et (ou) glomérulaire
- Crises douloureuses abdominales
- Hypertension artérielle
- Accident neurologique central
- Syndrome inflammatoire

Ces critères ont été actualisés à partir de leur banque de données regroupant près de 950 vascularites systémiques en tentant de différencier la PAN des vascularites à ANCA (PAN microscopique notamment).

3 critères positifs sont prédictifs de PAN :

- Présence du virus hépatite B
- Anomalies artériographiques
- Mono ou polyneuropathie

Et 5 critères négatifs :

- ANCA en immunofluorescence
- Asthme
- Signes ORL
- Glomérulonéphrite
- Cryoglobulinémie

Cette analyse discriminante aboutit au diagnostic de PAN versus toutes les autres vascularites avec une sensibilité de 70,6 % et une spécificité de 92,3% et vis-à-vis de la PAN microscopique avec une sensibilité de 89,7% et une spécificité de 83,1%.

**b. Critères de l'American College of Rheumatology (ACR 1990) :** critères dits de "classification" ; la présence nécessaire de 3 critères permet de classer avec une bonne sensibilité (82 %) et une bonne spécificité (86 %) un sujet suspect de vascularite. On remarque l'imprécision du critère histologique qui autorise des erreurs par excès.

- Amaigrissement de plus de 4 kg
- Livedo reticularis
- Douleur et (ou) sensibilité testiculaire
- Myalgies diffuses, faiblesse musculaire
- Mono- ou polyneuropathie
- Pression diastolique > 90 mmHg
- Insuffisance rénale (urée > 400 mg/l, créatininémie > 12 mg/l)
- Marqueurs sériques de l'hépatite B (Ag HBs ou Ac anti-HBc)
- Anomalies artériographiques (anévrismes, occlusions ...)
- Biopsie d'une paroi d'artère de petit ou de moyen calibre montrant la présence de polynucléaires.

**G. Evolution et pronostic de la PAN classique**

Plusieurs modes évolutifs se rencontrent : formes suraiguës rebelles d'emblée au traitement (5 %), formes aiguës ("coup de tonnerre dans un ciel serein"), contrôlées par le traitement et évoluant avec ou sans séquelle, en moyenne sur 2 ans (c'est le cas des PAN liées au virus HBV), formes à évolution prolongée avec risques de séquelles et de décès tardif, rares formes cutanées pures. Le risque de rechute est faible, contrairement "polyangéite microscopique". Même si la panartérite noueuse reste une affection grave, toutes n'ont pas le même pronostic.

Un score pronostique de 5 manifestations (five factor score : FFS 1996) a été établi pouvant guider les indications thérapeutiques : chaque item compte 1 point ; la présence de plus de 1 item définit une forme sévère de mauvais pronostic vital :

- Protéinurie > 1 g/j
- Insuffisance rénale (créatininémie > 140 micromoles/l ou 15,8 mg/l)
- Atteinte digestive (douleurs abdominales sévères)
- Cardiomyopathie
- Atteinte neurologique centrale.

Ce score a été amendé secondairement (2008) au vu des séries de patients souffrant de PAN classique ainsi que des vascularites primitives avec anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires (ANCA) à savoir la granulomatose de Wegener, la PAN microscopique et le syndrome de Churg et Strauss. Chacun des 4 premiers items compte pour +1 point et le 5<sup>ème</sup> item pour -1 point :

1. Age > 65 ans
2. Symptômes cardiaques
3. Atteinte digestive
4. Insuffisance rénale (> 17 mg/l de créatinine)
5. Atteinte ORL

La mortalité à 5 ans (en %) croît avec le score FFS :

	Score FFS 1996	Score FFS 2008
0	11,9%	7,5%
1	26%	20%
≥ 2	46%	47%

Les auteurs anglo-saxons utilisent plus volontiers le score d'activité de Birmingham (BVAS) publié en 1994 (chiffre entre 0 et 63) et actualisé en 2009, puis adapté en 2010 (BVAS/WG), pour permettre d'évaluer également les sujets ayant une granulomatose de Wegener. Un score d'extension (disease extent index - DEI) mesurant le nombre d'organes touchés, y compris les signes généraux (de 0 à 21) peut être extrapolé à partir du score BVAS.

Ces score d'activité ne rendent pas toujours parfaitement compte du pronostic et différents scores de lésions irréversibles (« damage » en Anglais) ont été proposés qui sont prédictifs de la survie à court et moyen termes : le plus utilisé est le VDI (vasculitis damage index), fait de 64 items et 11 systèmes. Un VDI à 6 mois supérieur ou égal à 5 est prédictif d'une survie diminuée avec un Hazard Ratio (HR) de 12,3 (intervalle de confiance 95% : 4,2 – 36,9).

**II. Formes cliniques**

**1. Panartérites noueuses liées au virus de l'hépatite B (10 % des cas)**



Ces formes ont plus souvent une hypertension artérielle, une orchite et des signes digestifs et moins souvent un asthme. Les sérologies virales sont insuffisantes. Il est nécessaire de rechercher l'ADN viral dans le sang. Les thérapeutiques antivirales destinées à obtenir la séroconversion sont indiquées dans cette forme.

## 2. Panartérite noueuse et autres virus

Des observations de panartérites noueuses ont été rapportées au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Des cas de panartérites noueuses contemporaines d'une primo-infection par le parvovirus B19 ont été rapportés. Il s'agit plus rarement d'une PAN authentique (atteinte des vaisseaux de moyen calibre) au cours d'une infection chronique à virus de l'hépatite C (VHC). Cette affection virale entraîne beaucoup plus souvent une vascularite cryoglobulinémique des petits vaisseaux.

## 3. Formes limitées

Citons les rares formes cutanées pures chroniques et les rares formes de découverte fortuite (pièce de cholécystectomie, hystérectomie ...) à surveiller simplement.

## 4. Formes associées

Rares associations panartérite noueuse et dermatomyosites, panartérite noueuse et Horton, panartérite noueuse et cancers (hémopathies et tumeurs solides)...

## 5. Formes de l'enfant

Il faut distinguer les véritables panartérites noueuses "juvéniles" le plus souvent post-streptococciques (et souvent cutanées pures) du syndrome de Kawasaki qui représente une forme clinique très particulière de vascularite systémique (pseudo-panartérite noueuse) du nourrisson, dominé par le risque coronaire.

Les critères suivants permettent le diagnostic : syndrome de Kawasaki : critères de Kato (le diagnostic nécessite la présence d'au moins 4 critères principaux)

### Signes principaux :

- Fièvre depuis au moins 8 jours insensible aux antibiotiques
- Conjonctivite
- Exanthème polymorphe du tronc (ni croûtes ni vésicules)
- Atteinte buccale (lèvres rouges et sèches, langue framboisée, érythème buccal diffus)
- Atteinte cutanée (érythème palmoplantaire, doigts boudinés, œdème cutané induré)
- Polyadénopathie non suppurative

### Critères accessoires :

- Diarrhée
- Atteinte cardiovasculaire (galop, souffle ...)
- Protéinurie, leucocyturie
- Syndrome inflammatoire
- Arthralgies
- Méningite aseptique
- Subictère et (ou) cytolyse.

## Diagnostic différentiel de la panartérite noueuse

### 1. Vascularite de la polyarthrite rhumatoïde

Il s'agit d'une polyarthrite rhumatoïde dite maligne. Elle survient chez moins de 1% des PR. Son incidence semble en nette diminution depuis le début des années 2000, peut-être en rapport avec une meilleure prise en charge de la PR et l'avènement des biothérapies ciblées anti-TNF $\alpha$ . Ainsi, sur la période 1988-2002, les chiffres d'incidence annuelle en Angleterre chutent de 11,6/10<sup>6</sup>h (IC95% : 7,4 – 17,0) entre 88 et 92, à 9,3/10<sup>6</sup>h (IC95% : 5,7 – 14,4) entre 93 et 97 et à 3,1/10<sup>6</sup>h (IC95% : 1,3 – 6,5) entre 98 et 2002. Cette forme survient chez des polyarthrites rhumatoïdes anciennes, très séropositives, nodulaires avec signes extra-articulaires. C'est un tableau de vascularite nécrosante aiguë, identique à celui d'une PAN classique, avec gangrènes distales, multinévrites et peu d'atteinte rénale. Il existe volontiers une hypocomplémentémie de consommation (cryoglobuline type III ou complexes immuns).

## 2. Vasculite à ANCA touchant les petits vaisseaux

### 2.1. Granulomatose de Wegener

Angéite nécrosante granulomateuse des voies aériennes supérieures (ORL), du poumon (granulome ulcéro-nécrosant lymphoplasmocytaire et giganto-cellulaire) et du rein avec glomérulonéphrite segmentaire et focale. L'histologie est faite de nécrose extravasculaire riche en polynucléaires avec de rares cellules géantes, (sans cellule épithélioïde), avec une angéite nécrosante aiguë circonférentielle des petits vaisseaux (artérioles, veinules, capillaires).

La maladie s'associe de façon caractéristique aux ANCA de type C (classique) en immunofluorescence indirecte, typés anti-protéinase 3 en ELISA. Il existe plusieurs formes de l'affection : généralisées, incomplète ou localisée (ORL). Le pronostic des formes systémiques est spontanément fatal (syndrome pneumo-rénal) et impose le recours aux médicaments immunosuppresseurs. L'évolution est souvent récidivante.



Figure 8. Maladie de Wegener :  
nodule pulmonaire excavé



Figure 9. Maladie de Wegener :  
anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles  
de type classique (ANCA-C) anti-PR3 (protéinase 3)

### 2.2. Polyangéite microscopique

La microscopie polyangéite (MPA) est une entité d'isolement récent au sein des vascularites systémiques nécrosantes. Selon la classification de Chapel-Hill la différence principale entre panartérite noueuse et microscopie polyangéite est la présence dans celle-ci d'une atteinte des "microvaisseaux" et d'une glomérulonéphrite proliférative à croissants (absentes dans la PAN). Il peut exister, associée aux lésions précédentes, une atteinte des vaisseaux de moyen calibre. Cette définition réduit la panartérite noueuse classique à une affection très rare.

La MPA se caractérise cliniquement par une atteinte cutanée à type de purpura nécrotique, atteinte rénale glomérulaire avec insuffisance rénale rapidement progressive, une atteinte pulmonaire (hémoptysies, infiltrats traduisant une hémorragie intraalvéolaire) et plus rarement articulaire, digestive et oculaire. L'évolution est récidivante et souvent sévère (syndrome pneumo-rénal).

Biologiquement il existe des ANCA de type P, antimyéloperoxydase en ELISA.

#### Définition de la micro-PAN selon la conférence de Chapel-Hill (1993)

- Présence d'une atteinte des petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires) spécifique de la polyangéite microscopique (une atteinte des vaisseaux de plus grosse taille est possible et n'élimine pas le diagnostic)
- Atteinte fréquente des vaisseaux pulmonaires
- Atteinte rénale : glomérulonéphrite rapidement progressive
- Présence d'ANCA (par opposition à la panartérite noueuse "classique" dépourvue d'ANCA).



Figure 10. Micro-PAN

### 2.3. Angéite de Churg-Strauss

- Elle est caractérisée par un asthme grave et une atteinte extrapulmonaire ; le malade (terrain atopique) présente souvent une rhinite chronique avec polypose nasale évoluant en quelques années vers un asthme grave corticodépendant. Apparaissent ensuite une hyperéosinophilie puis des signes extrapulmonaires associant syndrome de Loëffler et vascularite systémique.

- L'histologie de l'angéite de Churg-Strauss est faite de granulomes périartériels faits de cellules épithélioïdes et cellules géantes, et d'une nécrose fibrinoïde de la paroi des artères de moyen calibre, mais aussi des artéioles et des capillaires. Les ANCA de type P sont fréquents au cours de l'angéite de Churg-Strauss (60 % des cas).
- En dehors de ces éléments, et en pratique, la distinction entre panartérite noueuse et artérite de Churg-Strauss semble spéculative ; le traitement, la réponse au traitement, les critères de pronostic et la survie à long terme sont identiques dans les deux groupes. Les rechutes sont plus fréquentes dans ce syndrome, l'asthme persiste souvent.



Figure 11. Syndrome de Churg et Strauss : infiltrats pulmonaires accompagnant un asthme hyperéosinophilique

### 3. Angéite isolée du système nerveux central

Impose d'éliminer au préalable une localisation cérébrale d'une autre vascularite systémique. Le diagnostic repose sur la PL et l'artériographie, parfois la biopsie méningée.

### 4. Purpura de Schoenlein-Henoch (ou purpura rhumatoïde)

Vascularite diapédétique inflammatoire des petits vaisseaux, constituée d'un infiltrat périvasculaire à polynucléaires (parfois pycnotiques) de lymphocytes et d'histiocytes, des plages de nécroses fibrinoïdes peuvent être vues. Une origine infectieuse est fortement suspectée. Le tableau clinique est fait d'une altération fébrile de l'état général, d'un purpura pétéchial bilatéral et symétrique, de signes articulaires (arthrites vraies) dans 50 % des cas, des signes digestifs (30 %) à type de crises douloureuses abdominales (avec parfois méléna), des signes rénaux (inconstants) faisant toute la gravité de l'affection (glomérulonéphrite diffuse ou segmentaire et focale avec dépôts d'IgA).



Figure 11. Micro-PAN : purpura pétéchial évoquant une atteinte des microvaisseaux

### 5. Vascularite des cryoglobulinémies

Vascularites des petits vaisseaux par dépôts de complexes immuns, associées à la présence d'une cryoglobulinémie. Cliniquement, les atteintes cutanées et rénales (glomérulonéphrite proliférative extracapillaire) sont au premier plan. Une atteinte du système nerveux périphérique est possible, prenant la forme d'une polynévrite sensitive pure ou sensitivo-motrice, mais aussi de mononévrites et multinévrites. Le virus de l'hépatite C (HCV) est à l'origine de la presque totalité des cryoglobulinémies mixtes (type II et III) dites autrefois "idiopathiques".

## Principes du traitement

- Tout traitement de PAN (ou de vascularite à ANCA) comporte une phase initiale d'induction visant à obtenir la rémission complète suivie d'une phase de consolidation visant à éviter les rechutes, moins fréquentes dans la PAN classique que dans les vascularites à ANCA
- L'établissement d'un score d'activité (FFS ou BVAS) permet de séparer :
  - Les formes de bon pronostic dont le traitement d'induction repose sur la corticothérapie orale (prednisone 1 mg/kg/j) précédée, pour beaucoup d'auteurs, de 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone.
  - Les formes de mauvais pronostic dont le traitement d'induction nécessitera en plus un immunosuppresseur qui sera habituellement le cyclophosphamide en bolus IV et/ou le rituximab IV (Mabthera®), anticorps monoclonal anti-lymphocyte B CD20+ La durée de la phase d'induction sera habituellement de 4 à 6 mois avec décroissance progressive de la corticothérapie. Les doses de cyclophosphamide seront adaptées à l'âge (> 70 ans) et à la fonction rénale. Une prophylaxie anti-pneumocystose est nécessaire en cas de lymphopénie CD4+ inférieure à 200/mm<sup>3</sup>. En l'absence d'atteinte rénale, le méthotrexate pourrait être substitué au cyclophosphamide.
- La phase de consolidation implique, soit d'espacer les bolus de cyclophosphamide, mais les effets secondaires à long terme (cancer de vessie, infections...) font préférer d'autres modalités thérapeutiques : l'azathioprine est le traitement de choix, mais d'autres alternatives ont été proposées avec des résultats identiques (ou presque) : méthotrexate, MMF-mycophénolate, voire leflunomide. La place du rituximab en traitement d'entretien reste à évaluer. Quel que soit le protocole adopté, il est important de garder une petite dose de corticoïdes (10 mg/j) et d'éviter le sevrage trop rapide, source de rechutes : 40% si sevrage complet contre 15%.

- En cas de rechute ou de non réponse au traitement d'induction, on a proposé : soit de reprendre le cyclophosphamide (par voie orale en cas de forme réfractaire), soit surtout le rituximab. Quelques résultats encourageants ont été montrés avec le MMF mycophénolate. Les Ig IV ont pu rendre service dans les vascularites à ANCA. C'est le traitement de base du syndrome de Kawasaki. Les essais d'anti-TNF $\alpha$  sont plutôt négatifs, mais quelques observations favorables isolées laissent quelques espoirs quand toutes les alternatives ont été épuisées. Le traitement par l'infliximab est sans doute plus efficace que celui par l'éta nercept, mais cet effet est purement suspensif.
- **Cas particulier** : les PAN avec virus HBV seront traitées initialement par les corticoïdes à forte dose pour contrôler rapidement les manifestations mettant en jeu le pronostic vital suivi d'un sevrage rapide associé à un régime d'agents anti-viraux (interféron alpha2b et lamivudine Zefix®, Epivir® ou entecavir Baraclude®) et des échanges plasmatiques. Un tel régime permet d'obtenir une séro-conversion (anticorps anti-HbC) dans 50% des cas. Les PAN avec virus HCV seront traitées par le rituximab associé à un régime antiviral par PEG-IFN pendant un an associé à la ribavirine (Rebetol®/Copegus®).

A titre d'illustration, le tableau I résume la prise en charge du traitement d'induction (26 semaines), puis de consolidation (2 ans ½) d'une vascularite systémique grave (FFS  $\geq$  1) par le cyclophosphamide et l'azathioprine chez un sujet de moins de 60 ans avec une créatinine inférieure à 300  $\mu$ moles/l. Un protocole national de diagnostic et de soins sur les vascularites nécrosantes systémiques a été publié par la HAS en novembre 2007 ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))

Tableau I

Date du traitement	Prednisolone (mg/kg/j)	Cure n°	Cyclophosphamide (mg/kg/cure)	Azathioprine (mg/kg/j)
0	1	1	15 mg/kg IV	0
1 semaine	0,75	0	0	0
2 semaines	0,5	2	15 mg/kg IV	0
4 semaines	0,4	3	15 mg/kg IV	0
7 semaines	0,33	4	15 mg/kg IV ou oral	0
10 semaines	0,25	5	15 mg/kg IV ou oral	0
13 semaines	15 mg/j	6	15 mg/kg IV ou oral	0
16 semaines	12,5 mg/j	7	15 mg/kg IV ou oral	0
19 semaines	12,5 mg/j	8	15 mg/kg IV ou oral	0
22 semaines	10 mg/j	9	15 mg/kg IV ou oral	0
26 semaines	10 mg/j	10	15 mg/kg IV ou oral	0
28 semaines	10 mg/j	0	0	2,0
9 mois	7,5 mg/j	0	0	2,0
12 mois	5 mg/j	0	0	1,5
15 mois	2,5 mg/j	0	0	1,5
18 mois	0	0	0	1,5
24 mois	0	0	0	1,0
30 mois	0	0	0	0