



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 360

LES SIGNES DERMATOLOGIQUES DES VASCULARITES DE L'ENFANT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Afaf EL AIDI

Née le 21 Juin 1994 à Tanger

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Vascularites; Particularités pédiatriques; Manifestations dermatologiques;
Conduite thérapeutique

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne-**Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. **Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMFA**
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L.
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp. des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L.
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces

A ma très chère mère FARID OUAFA

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
ma gratitude pour tous les sacrifices que tu n'as cessé
de me donner durant ma vie.*

*Tu représentes pour moi le symbole du dévouement par excellence.
Je te dois le meilleur de moi-même.*

*Tu étais toujours présente pour m'écouter, me reconforter et
m'encourager. Tu étais mon refuge qui me prodigue sérénité,
soutien et conseil. Ce fut un long et difficile chemin à parcourir,
et tous ces obstacles je les ai dépassé grâce à toi. Tes prières
m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont
sans limite et dépassent toute description.*

J'espère que tu es fière de moi en ce moment.

*Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement
et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude
et mon profond amour.*

*Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur
et longue vie et j'espère que je puisse à mon tour te rendre
même le minimum de ce que tu m'as offert.*

Je t'aime

A mon très cher père :

EL AIDI ABDERRAHMAN

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense
amour que je vous porte, ni la profonde gratitude
que je vous témoigne pour*

*tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé
de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Tu m'as comblé
par ton soutien et ta générosité durant toute mon existence.*

*Tu es un exemple pour moi par tes qualités humaines, ton courage,
ton dévouement, ton honnêteté et ton sacrifice. Tu m'as appris comment
affronter la vie, à organiser mon temps et à travailler dur pour réussir.
Je suis honorée d'être ta fille et je chéris tout ce que tu as fait pour moi.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble
profession. Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir
tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.*

*A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect
les plus profonds. Puisse Dieu te préserve et faire de moi
une fille à la hauteur de ton espérance.*

Je t'aime

A ma chère sœur :

EL AIDI FIRDAOUSS

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers toi.*

Merci pour tous les merveilleux moments vécus à tes côtés.

Tu as été d'une gentillesse et d'une serviabilité remarquables.

Je t'en serai toujours reconnaissante.

*Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité. Que Dieu te protège et consolide
les liens sacrés qui nous unissent.*

A mon cher frère :

EL AIDI YASSINE

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels
que je te porte et de l'attachement qui nous unit, je te dédie ce travail,
notre futur médecin, avec tous mes vœux du bonheur, de santé et de
réussite dans ta vie personnelle et professionnelle.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma chère grande mère maternelle :

EL KHARRAZ FATIMA

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi.
Tu m'as toujours soutenu et aidé par tes prières et tes encouragements.
Je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel
que tu me porte depuis mon enfance.*

Votre grande affection et votre générosité m'ont toujours impressionné.

*Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance
et de mon grand amour pour vous.*

Puisse Dieu, le tout puissant vous combler de santé et de bonheur.

A la mémoire de mon cher grand-père maternel : FARID ALI

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur
ensemble et de t'exprimer toute ma reconnaissance et mon amour. Puisse
Dieu tout-puissant t'accorder sa clémence, sa miséricorde
et t'accueillir dans son saint paradis.*

A La mémoire de mes chers grands-parents paternels :

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour
mémorable. Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

A tous les membres de ma famille FARID & EL AIDI

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous
trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères
et de mes vœux de santé et de bonheur.*

Que Dieu le tout puissant, vous protège.

A mes amies

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé,
de bonheur et de réussite.*

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont pour mission cette honorable tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique
et social.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.*

A tous ceux que j'ai omis de citer..



Remerciements

À notre maître et président de thèse :

Monsieur BENTAHIL A Abdelali

Professeur de Pédiatrie

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Veuillez accepter l'expression de notre reconnaissance
et de notre profond respect.*

À notre maître et rapporteur de thèse :

Madame JABOUIRK Fatima

Professeur de Pédiatrie

Permettez-nous de vous témoigner notre gratitude et profond respect d'avoir accepté de diriger ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.

Votre modestie et vos qualités humaines ainsi que votre compétence et votre savoir-faire représentent pour nous tant de qualités à admirer.

Nous tenons à vous remercier pour le temps que vous nous avez accordé et la bienveillance et la sympathie avec lesquelles vous nous avez toujours accueillis.

Veuillez accepter nos sincères remerciements de même que le témoignage de notre grand respect. Nous espérons, chère Maître, avoir été à la hauteur de vos attentes.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

À notre maître et juge de thèse

Madame TELLAL SAIDA

Professeur de biochimie

*Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger
notre travail.*

*Veillez agréer, Professeur, l'expression
de notre gratitude et de notre profond respect.*

*Liste des
Abréviations*

LISTE DES ABBREVIATIONS :

AACE	: Anticorps anti-cellules endothéliales
AAN	: Anticorps antinucléaires
ACR	: American College of Rheumatology
AECA	: Anticorps anti-cellules endothéliales spécifiques
AHA	: American Heart Association
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Angio-scanner	: Angiographie par tomodensitométrie
ARA- II	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARLT	: Antagonistes des récepteurs des leucotriènes
ARM	: Angiographie par résonance magnétique
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AZA	: Azathioprine
BCG	: Bacille de Calmette-Guérin
BNP	: Le peptide natriurétique type B
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAL	: Lésions des artères coronaires
CHCC	: Conférence de Consensus de Chapel Hill
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CP	: Cyclophosphamide
CRP	: Protéine C-réactive
CS	: Corticostéroïdes
DADA2	: Déficit en adénosine désaminase 2
DMSA	: Acide dimercaptosuccinique
EI	: Endocardite infectieuse
EN	: Érythème noueux
EULAR	: Ligue européenne contre le rhumatisme

FMF	: Fièvre méditerranéenne familiale
GEPA	: Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GN	: Glomérulonéphrite
GMRP	: Glomérulonéphrite rapidement progressive
GPA	: Granulomatose avec polyangéite
GWAS	: Études d'association pangénomiques
H.E	: Hématoxyline et éosine
HLA	: Antigène leucocytaire humain
HMG	: Hépatomégalie
HTA	: Hypertension artérielle
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IEC	: Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IFD	: Immunofluorescence directe
IIF	: Immunofluorescence indirecte
IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IVIG	: Immunoglobuline intraveineuse
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LES	: Lupus érythémateux systémique
MB	: Maladie de Behçet
MICI	: Maladies inflammatoires de l'intestin
MK	: Maladie de Kawasaki
MMF	: Mycophénolate mofétil
MPO	: Myéloperoxydase
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération formule sanguine
OAHN	: Oedème aigu hémorragique du nourrisson
PAM	: polyangéite microscopique

PAN	: Périartérite noueuse
PANC	: Périartérite noueuse cutanée
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
PET scan	: Tomographie par émission de positons
PG	: Pyoderma gangrenosum
PJP	: Pneumonie à Pneumocystis Jiroveci
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PRES	: Société européenne de rhumatologie pédiatrique
PRINTO	: Organisation internationale des essais de rhumatologie pédiatrique
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
RCH	: Rectocolite hémorragique
RTX	: Rituximab
SAVI	: Vasculopathie de l'enfant associée à STING
SGA	: Streptocoque b-hémolytique du groupe A
SHARE	: Pôle et point d'accès uniques pour la rhumatologie pédiatrique en Europe
SIADH	: Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SNA	: Système nerveux autonome
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
SoJIA	: Forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique
TAK	: Artérite de Takayasu
TDM	: Tomodensitométrie
TNF	: Tumor necrosis factor
TVC	: Thrombose veineuse cérébrale
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VAA	: Vascularites associées aux ANCA
VAS	: Voies aériennes supérieures.
VLC	: vascularite leucocytoclasique cutanée
VS	: Vitesse de sédimentation érythrocytaire
VU	: Vascularite urticarienne
VUH	: Vascularite urticarienne hypocomplémentémique



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Fig. 1 : Coupe de la peau.	8
Fig. 2: Coupe de la peau (épiderme).	9
Fig. 3: Les populations cellulaires de l'épiderme.	11
Fig. 4: Poil et glande sébacée, glande sudorale eccrine.	15
Fig. 5: Les différents récepteurs de la peau.	17
Fig. 6: Schéma d'immunofluorescence de (a) c-ANCA (cytoplasmique), (b) p-ANCA (périnucléaire).[11].....	34
Fig. 7: A. Atteinte diffuse de tout le corps avec des lésions de type PG malin révélant une TAK chez une fille de 7ans.[46] (B) , Vues rapprochées révélant deux ulcères à bords amincis avec un érythème périphérique et une grande pustule entourée d'un halo érythémateux. (C) , Lésions sur le visage. À noter l'oreille en chou-fleur et la déformation du nez en selle. (D) , les caractéristiques histopathologiques du bord d'un ulcère ont révélé de grandes collections neutrophiles sous-épidermiques atteignant le derme profond et aucun signe de vascularite leucocytoclasique franche. (Coloration à l'hématoxyline-éosine ; grossissement original :3100.)	53
Fig. 8: (a) Phase active de la TAK dans l'aorte thoracique descendante montrant une inflammation granulomateuse à la jonction médio-adventicielle de l'aorte détruisant la structure d'une artère intercostale; (b) Phase chronique de la TAK dans l'aorte thoracique descendante montrant la média (M) au tiers externe avec des amas de cellules mononucléaires. (A) Fibrose marquée de l'adventice (H.E,×250). (c) Les cellules sont des lymphocytes, et quelques plasmocytes et histiocytes (H.E,×250).[34]	57
Fig. 9: Phase de cicatrisation de la TAK dans l'aorte thoracique descendante: (a) Épaississement fibrocellulaire lâche de l'intima (I); (b) zone de jonction entre l'intima (I) et la media (M) montrant la destruction de la lamelle élastique/muscle lisse avec une fibrose de remplacement; (c) des caractéristiques similaires sont également observées vers le tiers externe de la média (M) et de l'adventice (A); (d) adventice fibrotique (A) montrant une endartérite oblitérante d'une branche (coloration de van Gieson pour les fibres élastiques ×250). [34]	57
Fig. 10: Nodule sous-cutané dans la PAN. [11].....	67
Fig. 11: Des nodules sous-cutanés douloureux et des lésions érythémato-violacées dans les faces d'extension des membres supérieurs et inférieurs chez Une fillette de 4 ans atteinte de PAN.[60]	68
Fig. 12: Livedo reticularis avec zones papulonécrotiques dans la PAN. [61]	69
Fig. 13: Nécroses digitales des orteils (A) et des doigts (B) dans le cadre de PAN. [4]	70
Fig. 14: Éruption ulcéreuse étendue avant l'étaanercept (A) et en voie de résolution après le traitement à l'étaanercept(B), chez un nourrisson de 14 mois atteint de PAN. [62].....	70

Fig. 15: Lésions vasculitiques nécrosantes du pavillon de l'oreille dans la PAN. [10].....	71
Fig. 16: Photographie clinique d'un enfant atteint de PAN montrant un ulcère nécrotique de la langue.....	71
Fig. 17: Biopsie cutanée montrant une nécrose fibrinoïde des vaisseaux sanguins dans la PAN. [11]	72
Fig. 18: Lésions cutanées nodulaires érythémateuses ou bleues violacées, dont la plupart mesurent 0,5 cm ou moins et qui sont distribuées sur l'extrémité inférieure d'un patient atteint de PANC.[72]	82
Fig. 19: Zone de peau durcie dans les deux	82
Fig. 20: Nodules sous-cutanés violacés et douloureux chez un enfant atteint de PANC. [68]	82
Fig. 21: La photographie montre un ulcère sous-cutané en voie de cicatrisation sur la cuisse (a) et la jambe (b) d'une fille de 14 ans atteinte de PANC. [71].....	83
Fig. 22: Chevilles bilatérales présentant des marbrures violacées et des plaques ulcérées nécrotiques.[63].....	83
Fig. 23: [H.E, ×400] montre un épiderme normal et le derme avec un infiltrat inflammatoire, des éosinophiles et des neutrophiles (a) derme superficiel avec destruction des parois des vaisseaux par l'infiltrat inflammatoire (b) (flèche). [71].....	85
Fig. 24: Vascularite des artérioles ou des artères sous-cutanées avec un nombre variable de lymphocytes et de neutrophiles et une dégénérescence fibrinoïde. Une fragmentation de la membrane élastique interne est présente	85
Fig. 25: Prise en charge d'une suspicion d'une maladie de Kawasaki incomplète[82]	97
Fig. 26: Éruption cutanée au cours de MK : Maculopapulaire, érythrodermie diffuse ou érythème multiforme. [89]	100
Fig. 27: Exanthème polymorphe et non spécifique observé dans le cadre de MK. [76].....	100
Fig. 28: Érythème, œdème et desquamation dans la région de l'aîne et du périnée. [74]	100
Fig. 29: Érythème palmaire. [13].....	101
Fig. 30: Érythème et œdème du pied.[74].....	101
Fig.31: Desquamation commençant au bout des doigts et continuant en proximal.[74] [77].....	102
Fig.32: Desquamation au bout des orteils continuant en proximal, souvent en gros morceaux épais.[74]	102
Fig. 33: Injection conjonctivale dans la MK non exsudative. L'épargne périlimbique signifiant l'absence d'œdème et d'inflammation dans la conjonctive, est apparente sous forme d'un halo blanc autour de l'iris.[74] [77].....	103

Fig. 34: Modifications buccales au cours de la MK: Érythème et fissures des lèvres (chéilite) ; langue framboisée ; érythème des muqueuses buccales et pharyngées	104
Fig. 35: Langue framboisée. [77]	104
Fig. 36: Masse ganglionnaire cervicale avec érythème sus-jacent. L'imagerie de cette masse montre un groupe de ganglions hypertrophiés. [74]	105
Fig. 37: Éruption psoriasiforme qui s'est développée pendant la phase subaiguë de la MK. [74]	106
Fig. 38: Les lignes de Beau causées par l'arrêt temporaire de la croissance des ongles.[74] [76]	107
Fig. 39.: Éruption vasculitique du visage dans la GPA.[11]	121
Fig. 40: GPA se présentant sous forme d'ulcérations semblables à celles du PG chez un enfant.[102]	122
Fig. 41: Purpura palpable chez un enfant de huit ans chez qui on a diagnostiqué une GPA avec une vascularite leucocytoclastique touchant les membres supérieurs et inférieurs.[90]	122
Fig. 42: Manifestations cliniques cutanées d'une fille de 14 ans atteinte de GPA. a Présentation précoce comprenant un purpura palpable. b, c Évolution de l'éruption cutanée en bulles et en ulcérations. d Résolution de l'éruption cutanée 2 mois après l'administration de Rituximab.[104]	123
Fig. 43 : Un garçon de 17 ans atteint de GPA avec des papules acnéiformes sur le front	123
Fig. 44: Un garçon de 6 ans atteint de GPA présentant une papule purpurique au bras	123
Fig. 45: Une jeune fille de 17 ans présentant une profonde ulcération acnéiforme de la joue gauche et une ulcération partiellement cicatrisée avec des modifications cribriformes de la joue droite.[91] ...	124
Fig. 46: L'examen microscopique d'une papule purpurique sur le bras d'un enfant de 6 ans atteint de GPA révélant une vascularite granulomateuse avec des plasmocytes et des histiocytes présents à la fois dans les parois et les lumières de plusieurs vaisseaux sanguins.[91]	127
Fig. 47: Ecchymoses avec nécrose sur la jambe gauche et cyanose sur le pied droit, avec diminution de la température de la peau chez une fille de 10 ans atteinte de GEPA.....	138
Fig. 48: une gangrène des doigts chez une fille de huit ans atteinte de GEPA[123]	138
Fig. 49: Figure (A) Lésion ulcérate et nécrotique large et profonde d'un diamètre de 12 cm×8 cm sur la malléole latérale droite. (B) La taille et la profondeur de la lésion de la figure A ont été nettement réduites à la fin du 3ème mois par un traitement immunosuppresseur. (C) Lésions nécrotiques plus anciennes autour de la malléole latérale gauche à l'admission, qui semblent être l'escarre noire de l'anthrax cutané.[109]	141
Fig. 50: Biopsie cutanée chez un garçon de 14 ans atteint de GEPA : le grossissement par balayage montre une vascularite éosinophile nécrosante. Aux grossissements ×100 et ×200, l'infiltrat comprend principalement des éosinophiles et de la nécrose dans certains foyers du tissu adipeux.[110]	143

Fig. 51: Purpura palpable chez un garçon de 6 ans atteint d'un purpura de Schönlein-Henoch.[157]	158
Fig. 52: Lésions cutanées de la vascularite à IgA : (A) purpura classique des membres inférieurs, (B) lésions nécrotiques, (C) ecchymoses profondes.[4]	159
Fig. 53: Manifestation cutanée de la VUH. A : montre des macules et des papules sombres à la présentation sur l'abdomen de la patiente ; B et C : macules et papules rouges sur les bras et les épaules; D et E : macules et papules rouges sur le visage et les jambes. [170]	172
Fig. 54: Vascularite urticarienne hypocomplémentémique. Plaques éparses, violacées, oedémateuses sur le dos	173
Fig. 55: IFD dans la vascularite urticarienne hypocomplémentémique ; [177]	174
Fig. 56: Lésions cutanées de la PAM au niveau des fesses (a) et des genoux (b).[188]	183
Fig. 57: Lésions maculopapulaires, érythémateuses et purpuriques au niveau du visage au cours du premier épisode.	184
Fig. 58: Purpura palpable au niveau de la jambe au cours du deuxième épisode	184
Fig. 59: Glomérule avec lésion nécrosante segmentaire, infiltrates de cellules inflammatoires, et des croissants épithéliaux. (HE, original magnification:*400).[189]	186
Fig. 60: Aphthes buccaux au cours de la MB [198] [205]	207
Fig. 61: Ulcération génitale au cours de la MB [198]	208
Fig. 62: Folliculite nécrosante au cours de la MB [198]	209
Fig. 63: (A) lésion aphteuse buccale (B) ulcération génitale (arrow) and cicatrice (arrow head) (C) Erythème noueux (D) lésion pustuleuse (E) Uvéite chez un enfant atteint de MB (F) Différence de diamètre des extrémités suggérant une thrombose veineuse profonde chez un enfant atteint de MB	210
Fig. 64: Test de pathergie positif [198]	211
Fig. 65: Œdème aigu hémorragique du Nourrisson avec purpura, échymose et œdème.[210]	240

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Les principales causes de vascularites secondaires pédiatriques	30
Tableau 2 : Les principaux signes qui doivent faire évoquer une vascularite.....	46
Tableau 3. Critères finaux EULAR / PRINTO / PRES (avec glossaire) de la TAK.[24]	50
Tableau 4: Critères finaux EULAR/PRINTO/PRES (avec glossaire) et définition de la classification de la PANC : [24].....	65
Tableau 5: Maladie de Kawasaki : critères de diagnostic (AHA 2017)[82]	96
Tableau 6: Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Kawasaki :[77].....	112
Tableau 7: Critères finaux de l'EULAR/PRINTO/PRES de la GPA pédiatrique et définition de la classification.....	119
Tableau 8: Les diagnostics différentiels importants de la GPA chez les enfants.....	128
Tableau 9: les caractéristiques démographiques et cliniques de la GEPA chez les enfants [114]	137
Tableau 10: Morphologie des manifestations cutanées de la GEPA [111].....	139
Tableau 11: Les localisations des lésions cutanées au cours de la GEPA [111].....	140
Tableau 12: Diagnostics différentiels d'une éosinophilie sanguine périphérique significative.[119]	145
Tableau 13 : Résultats épidémiologiques de quelques études à propos de la VIgA chez l'enfant.....	151
Tableau 14: Critères finaux EULAR/PRINTO/PRES de la VIgA et définition de la classification [24]	154
Tableau 15: Les nombre de cas et les pourcentages des principales atteintes au cours des études sur la VIgA.....	156
Tableau 16: Les recommandations SHARE pour le diagnostic des IgAV[163].....	162
Tableau 17: Eléments distinctifs de quelques diagnostics différentiels de la VIgA : [165]	164
Tableau 18: Caractéristiques démographiques et cliniques de la PAM de l'enfance. [114]	182
Tableau 19: Critères de la classification internationale de la maladie de Behçet - Critères pédiatriques de la MB 2015 [201]	200
Tableau 20: Comparaison de diverses cohortes pédiatriques de la MB [204]	205
Tableau 21: Critères pour le diagnostic de la vascularite d'hypersensibilité [210].....	225
Tableau 22: Manifestations du syndrome de Cogan en pédiatrie (N = 30 cas) [210].....	234



Sommaire

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION-DEFINITION :.....	2
II.RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU :.....	7
A. L'épiderme :.....	8
□ Les couches de l'épiderme :.....	8
□ Fonctions de l'épiderme :.....	10
B.La jonction dermo-épidermique :	12
C.Le derme :	12
D.L'hypoderme :	13
E.Les annexes épidermiques :	13
F.Vascularisation de la peau :	15
G.Innervation de la peau :	16
III.RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE :...	21
A.Définitions :	21
B.Le coeur :	22
C.Les vaisseaux sanguins :.....	24
IV. EPIDEMIOLOGIE DES VASCULARITES DE L'ENFANT :.....	28
V. ETIOPATHOGENIE :.....	30
VI. PATHOGENIE DES VASCULARITES :	32
1. Pathogénie des vascularites systémiques ANCA négatives :	32
2. Pathogénie des vascularites systémiques ANCA positives :.....	33
3. Rôle des anticorps anti-cellules endothéliales :	36
VII. CLASSIFICATION DES VASCULARITES DE L'ENFANT :	38
VIII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :.....	44
1. L'anamnèse :	44
2. Examen clinique :	45
3. Les explorations paracliniques :	46
4. Diagnostic différentiel :	46

IX. PRINCIPALES VASCULARITES DE L'ENFANT :

L'artérite de Takayasu (TAK)	48
1. Epidémiologie :	49
2. Etiopathologie- Physiopathologie :	49
3. Critères de classification :	50
4. Diagnostic positif :	51
4-1 Diagnostic clinique :	51
4-2 Diagnostic paraclinique :	53
4-3 Recommendations diagnostic :	57
4-4 Diagnostic différentiel :	58
5. Prise en charge thérapeutique :	59
6. Evolution-Pronostic :	60
La périartérite noueuse (PAN)	62
1. Épidémiologie :	63
2. Etiopathogénie :	63
3. Critères de classification :	65
4. Diagnostic positif :	66
4-1- Diagnostic clinique :	66
4-2- Diagnostic paraclinique :	71
4-3- Diagnostic différentiel :	74
5. Conduite à tenir thérapeutique :	75
6. Évolution-Pronostic :	77
La Périartérite noueuse cutanée (PANC)	78
1. Épidémiologie :	79
2. Etiopathogénie :	80
3. Critères de classification :	80
4. Diagnostic positif :	81
4-1- Diagnostic clinique :	81
4-2- Diagnostic paraclinique :	84

4-3- Diagnostic différentiel :	86
5. Évolution, Pronostic et complications :	87
6. Conduite à tenir thérapeutique :	88
La maladie de Kawasaki (MK)	90
1. Epidémiologie :	92
2. Etiopathogénie/Physiopathologie :	92
3. Diagnostic positif :	94
3-1- Critères de diagnostic de la MK :	94
3-2- Diagnostic clinique :	98
3-3- Bilan paraclinique :	107
3-4- Evolution – Complications :	110
3-5- Diagnostic différentiel :	111
4. Prise en charge thérapeutique :	112
5. Pronostic :	114
La Granulomatose avec polyangéite (GPA).....	116
1. Epidémiologie :	118
2. Etio-physiopathologie :	118
3. Critères de classification :	119
4. Diagnostic positif :	120
4-1- Diagnostic clinique :	120
4-2- Diagnostic paraclinique :	125
4-3- Diagnostic différentiel :	128
5. Prise en charge thérapeutique :	129
6. Evolution-Pronostic :	130
La Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA).....	131
1. Epidémiologie :	133
2. Etio-pathogénie :	133
3. Critères de classification :	134

4. Diagnostic Positif :	135
4-1- Diagnostic clinique :	136
4-2- Diagnostic paraclinique :	142
4-3- Diagnostic différentiel :	144
5. Traitement :	146
6. Evolution-Pronostic :	146
La vascularite à immunoglobulines A (VIgA)	148
1. Epidémiologie :	150
2. Physiopathologie :	152
3. Critères de classification :	154
4. Diagnostic positif :	155
4-1- Diagnostic clinique :	155
4-2- Critères diagnostiques :	160
4-3- Recommandations diagnostiques et Bilan paraclinique :	161
4-4- Diagnostic différentiel :	164
5. Evolution- Pronostic :	165
6. Prise en charge thérapeutique :	165
La vascularite urticarienne hypocomplémentémique (VUH)	167
1. Épidémiologie :	169
2. Etiopathogénie/Physiopathologie :	169
3. Diagnostic positif :	171
3-1- Diagnostic clinique :	171
3-2- Diagnostic paraclinique :	174
3-3- Diagnostic différentiel :	175
4. Conduite à tenir thérapeutique :	176
5. Pronostic :	177
La polyangéite microscopique (PAM)	178
1. Epidémiologie :	180

2. Physiopathologie :.....	180
3. Classification/Définition :	181
4. Diagnostic positif :	181
4-1- Diagnostic clinique :	181
4-2- Diagnostic paraclinique :	185
4-3- Diagnostic différentiel :	187
5. Prise en charge thérapeutique :.....	188
6. Evolution/Pronostic :.....	189
La vascularite leucocytoclasique cutanée isolée.....	191
1. Epidémiologie :	192
2. Etiologies :	193
3. Physiopathologie :.....	193
4. Diagnostic clinique et paraclinique :.....	193
5. Diagnostic différentiel :	194
6. Prise en charge thérapeutique :.....	194
Les vascularites « Autres »	195
La maladie de Behçet (MB)	197
1. Définition-Classification :	198
2. Epidémiologie :	201
3. Étiopathogénie et contexte génétique :.....	201
4. Diagnostic positif :	203
4-1- Le diagnostic clinique :.....	204
4-2- Diagnostic paraclinique :	212
4-3- Diagnostic différentiel :	214
5. Conduite à tenir thérapeutique :	215
6. Evolution-Pronostic :	218
Vascularites secondaires aux infections, aux néoplasies, aux médicaments et vascularites d'hypersensibilité :	219
I. VASCULARITES INDUITES PAR DES VIRUS :.....	220

1. Virus de l'hépatite B :	220
2. Vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C :	221
3. Autres virus :	222
3-1. Le parvovirus B19 :	222
3-2. le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :	222
3-3. Le virus varicelle-zona (VZV) :	222
3-4. SARS-CoV-2/Covid-19 :	222
3-5. De rares cas de vascularites sont liées à l'hépatite A, au virus influenza	223
II. AUTRES INFECTIONS :	223
III. VASCULARITES ASSOCIEES AUX MEDICAMENTS/VASCULARITE D'HYPERSENSIBILITE :	224
IV. VASCULARITES ASSOCIEES AUX PATHOLOGIES MALIGNES/ VASCULARITES PARANEOPLASIQUES :	227
Vascularites associées aux maladies de système :	228
1. Vascularite associée au LES :	229
2. La vascularite associée à l'arthrite juvénile idiopathique :	230
3. Vascularites associées à d'autres maladies auto-immunes systémiques:	230
Le syndrome de Cogan :	231
1. Définition-Classification :	232
2. Epidémiologie :	232
3. Etiopathogénie :	233
4. Diagnostic positif :	233
4-1- Les manifestations cliniques :	234
4-2- Diagnostic différentiel :	236
5. Traitement et évolution :	236
Vascularite du système nerveux central (SNC)	237
Vascularites inclassables: Ex : L'œdème aigu hémorragique du nourrisson (OAHN)	239
Résumés	242
Bibliographie	246



Introduction

I. INTRODUCTION-DEFINITION :

Les vascularites de l'enfant, constituent un groupe très hétérogène de maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux sanguins conduisant à son altération, à des anévrysmes, des ruptures avec des saignements, mais également à la formation de thrombus avec des lésions ischémiques en aval.

Tous les types (artères, capillaires, veines) et tailles (petit, moyen, gros calibre) de vaisseaux peuvent être atteints. L'inflammation peut intéresser les trois tuniques du vaisseau : l'endothélium, la média et l'adventice. Les infiltrats de cellules immunitaires peuvent varier considérablement et impliquer des granulocytes (neutrophiles, éosinophiles) ou des cellules mononucléées (monocytes/macrophages, lymphocytes).

Il peut s'agir d'une inflammation primaire : "vascularite primitive" ou d'une manifestation secondaire à d'autres pathologies sous-jacentes : "vascularite secondaire" (à des infections, médicaments, pathologies malignes, autres maladies systémiques auto-immunes, etc.).

Ce sont des maladies rares. Leur prévalence et le profil des patients atteints sont variables selon le type de vascularite. Chaque vascularite a des données épidémiologiques particulières avec des variations selon l'âge, le sexe, la région géographique, le niveau socio-économique, l'origine ethnique, avec parfois des variations saisonnières dans certains types de vascularites.

Les mécanismes étiopathogéniques et physiopathologiques expliquant la survenue des vascularites sont complexes et ne sont pas entièrement élucidés. Il semble y avoir une interaction complexe entre des facteurs de susceptibilité génétique, des facteurs déclenchants infectieux et/ou environnementaux et un dérèglement des systèmes immunitaires inné et adaptatif. De multiples théories ont été proposées pour identifier les voies pathogènes dans les différentes vascularites.

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont une nouvelle famille d'auto-anticorps ayant une forte spécificité pour les vascularites nécrosantes systémiques et un intérêt diagnostique majeur. Les vascularites à ANCA sont la granulomatose avec poly-angéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA).

Les vascularites représentent un cadre nosologique complexe, de classification difficile avec de très nombreuses formes de chevauchement. Le spectre clinique des vascularites systémiques de l'enfant n'étant pas rigoureusement superposable à celui des vascularites de l'adulte. Si l'histologie les réunit, la clinique et l'évolution sont bien souvent différentes. Une classification spécifique a donc été développée sous l'égide de l'EULAR/PRINTO/PRES avec des critères de classification validés pour la VIGA, la PAN, la GPA et la TAK avec une sensibilité/spécificité élevée. Elle est basée sur la clinique, la taille des vaisseaux principalement touchés et l'histopathologie des infiltrats inflammatoires.

La vascularite peut affecter des vaisseaux sanguins qui irriguent une seule région de l'organisme : « Vascularite spécifique d'un organe » ou de nombreux organes différents : « Vascularite systémique ». Le tableau clinique dépend de la taille, de la localisation des vaisseaux sanguins touchés et du degré de lésion causé aux organes concernés. Collectivement, le terme vascularite identifie donc un ensemble hétérogène de tableaux cliniques impliquant plusieurs disciplines médicales.

La très grande variété clinique et anatomique des vascularites impose une grande rigueur dans la démarche diagnostique. Les vascularites se traduisent par un groupement de manifestations cliniques qui doivent faire l'objet d'une étude à la fois analytique pour préciser les signes élémentaires pour un viscère donné (ou la peau) et une démarche globale synthétique qui regroupera l'ensemble des organes touchés, certains groupements étant hautement évocateurs d'une vascularite donnée. Les manifestations inaugurales sont souvent peu spécifiques (fièvre, amaigrissement) ce qui rend le diagnostic malaisé. Lorsque l'atteinte inflammatoire du vaisseau progresse, d'autres anomalies plus caractéristiques apparaissent (ischémie, nécrose, abolition des poulx), orientant ainsi le diagnostic.

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes et variées au cours des diverses vascularites. Elles peuvent dominer le tableau clinique et être les manifestations inaugurales de la maladie dans certaines vascularites, mais elles ne sont pas, pour la plupart d'entre elles, pathognomoniques de telle ou telle affection. C'est leur association avec divers signes systémiques, certaines anomalies biologiques, des aspects radiologiques et histologiques particuliers, qui permet de les intégrer dans des entités bien définies.

Les vascularites ont un vaste éventail de diagnostics différentiels.

Les recommandations consensuelles européennes pour le diagnostic et le traitement des vascularites pédiatriques rares - l'initiative de SHARE (Pôle et point d'accès uniques pour la rhumatologie pédiatrique en Europe) sont d'une grande aide diagnostique et thérapeutique.

Les approches thérapeutiques utilisées dépendent principalement des recommandations publiées pour les patients adultes, ainsi que de petites séries de cas et d'expériences personnelles de prise en charge de cas pédiatriques. Plusieurs traitements médicamenteux sont utilisés dans le but de soulager les symptômes, réduire l'inflammation présente dans la paroi des vaisseaux sanguins et empêcher le système immunitaire de continuer à endommager les vaisseaux sanguins.

Le traitement dépend du type et de la gravité de la vascularite, ainsi que des organes touchés. En cas d'atteinte des organes vitaux, une hospitalisation est souvent nécessaire. Le traitement classique est à base de corticoïdes, associés ou non à un traitement immunosuppresseur. D'autres moyens thérapeutiques sont de plus en plus utilisés comme les agents biologiques. Le recours à la chirurgie peut avoir un rôle complémentaire pertinent dans la prise en charge de certaines vascularites.

Dans les cas des vascularites secondaires, la suppression du facteur déclenchant ou le contrôle de l'affection incriminée est une étape indispensable dans la prise en charge thérapeutique.

La relative rareté des vascularites complique la réalisation d'études contrôlées. Cependant, les dernières années ont été caractérisées par le couronnement d'efforts collaboratifs et de nouvelles possibilités thérapeutiques avec des résultats très encourageants.

Un diagnostic précis et précoce et l'initiation du traitement en temps opportun déterminent l'évolution et le pronostic de la maladie. Les vascularites systémiques sont parfois graves et engagent le pronostic vital. Bien que la rémission soit généralement atteinte, des exacerbations aiguës et des complications chroniques graves sont encore rencontrées. La morbidité et la mortalité sont la conséquence de manifestations multiviscérales, de localisations particulières ou de complications des traitements. Un suivi thérapeutique adéquat et une bonne observance thérapeutique sont des éléments déterminants pour une meilleure évolution. Une rémission complète et permanente peut être atteinte dans certaines vascularites de l'enfant.

Cette thèse a pour objectifs :

- L'identification des caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives des vascularites chez l'enfant à la lumière des données actuelles de la littérature.
- D'insister particulièrement sur les manifestations dermatologiques des vascularites chez l'enfant et leurs rôles dans l'orientation diagnostic.

*Rappel histologique
de la peau*

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU :

La peau est l'enveloppe du corps; c'est le plus gros organe de l'être humain, représentant un tiers du poids de l'organisme et d'une surface de l'ordre de 2m^2 chez l'adulte. Le revêtement cutané est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme.

La peau joue un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, les réponses immunitaires, la thermorégulation et la réception des informations sensibles.

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout. Dans le détail, il existe d'importantes variations régionales. L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos, des mains, des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille ; il est absent sous les ongles et conduit auditif externe.

Deux sortes de tissus constituent la peau :

- l'épiderme provient du feuillet embryonnaire superficiel (ectoderme). Il est donc de nature épithéliale;
- le derme auquel on rattache l'hypoderme. Ils dérivent tous deux du feuillet embryonnaire moyen (mésoderme ou mésenchyme) et sont de nature conjonctive.

Épiderme et derme s'articulent suivant une surface qui constitue la jonction dermo-épidermique. De nombreuses papilles dermiques, en forme de cône, s'étendent vers le haut et déforment la face de l'épiderme; les languettes épithéliales qui séparent les papilles dermiques portent le nom de crêtes épidermiques. Les annexes de l'épiderme sont en grande partie situées dans le derme et proviennent de l'ectoderme (fig. 1).

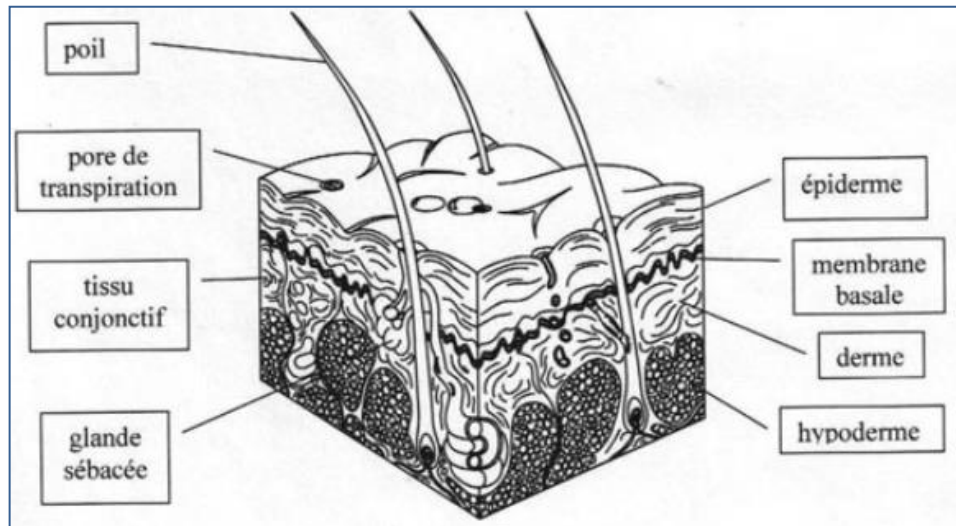


Fig. 1 : Coupe de la peau. [1]

A. L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium malpighien kératinisé : il est composé de plusieurs assises cellulaires qui prennent des aspects morphologiques différents au fur et à mesure de leur progression vers la surface et leur maturation cornée, la kératinisation ne s'achève normalement que dans la zone toute superficielle.

➤ Les couches de l'épiderme :

On distingue quatre couches dans l'épiderme :

1- La couche basale :

Les cellules basales forment une seule rangée de cellules dites basales. Elles sont cylindriques, possédant un gros noyau foncé et ont une disposition en palissade perpendiculaire à la surface dermique. Elles sont reliées entre elles et aux cellules sus-jacentes par des ponts intercellulaires ou desmosomes. Elles contiennent des granules de mélanine ou mélanosomes, plus ou moins abondants suivant le caractère pigmenté ou non de la peau, très nombreux sur peau noire, et pratiquement inexistantes sur peau très claire.

2- La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi :

Il comporte plusieurs assises stratifiées de cellules polyédriques. Les kératinocytes de cette couche forment trois à quatre assises en peau fine, cinq à six en peau épaisse. Le noyau de ces cellules s'arrondit et leur cytoplasme devient plus foncé. La rétraction du cytoplasme, due à des artéfacts de préparation en microscopie optique standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes. Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

3- La couche granuleuse :

Elle est définie par l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes. Ils forment deux assises en peau fine, trois à quatre en peau épaisse. Au cours de leur progression vers la surface, le cytoplasme et le noyau de ces kératinocytes s'aplatissent et leur grand axe devient parallèle à la jonction dermo-épidermique.

4- La couche cornée :

Les kératinocytes de cette couche perdent brutalement leur noyau; ils deviennent des cornéocytes. Ils sont remplis de kératine dense et encore amarrées les unes aux autres par des ponts intercellulaires sauf dans les toutes dernières assises qui s'exfolient.

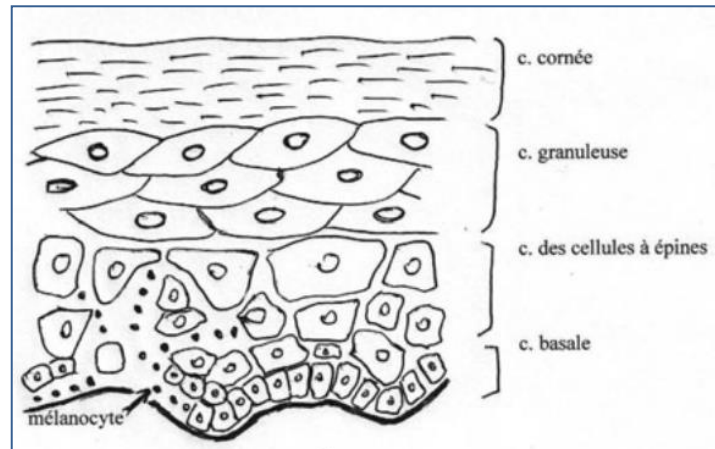


Fig. 2: Coupe de la peau (épiderme). [1]

➤ Fonctions de l'épiderme :

À chaque fonction de l'épiderme correspond une population cellulaire : (fig. 3).

1- Les kératinocytes :

Ils assurent la cohésion de l'épiderme par leur cytosquelette, les systèmes de jonction et d'adhésion (desmosomes) et la matrice extracellulaire (hémidesmosomes). Ils forment une barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur au niveau de la couche cornée résultant d'un processus complexe, dénommé différenciation épidermique terminale. Ils protègent l'organisme contre les radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de type IV qu'ils ont phagocyté à partir des mélanocytes.

2- Les mélanocytes :

Ils constituent la deuxième grande population épidermique. Ils proviennent de la crête neurale. Ils sont intercalés entre les kératinocytes basaux et porteurs de dendrites interkératinocytaires. On observe en moyenne un mélanocyte pour dix kératinocytes. L'unité de la mélanisation épidermique est composée d'un mélanocyte et de 36 kératinocytes adjacents ou sus-jacents, auxquels il transfère la mélanine (phéomélanines et eumélanines), qu'il est le seul à synthétiser.

Les mélanines donnent à la peau sa « couleur » (pigmentation constitutive), les eumélanines ont un rôle photoprotecteur ; en revanche, les phéomélanines sont carcinogènes.

3- Les cellules de Langerhans :

Ce sont des cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes et transépithéliales. Elles sont d'origine hématopoïétique. Elles migrent vers l'épiderme, s'y installent et y acquièrent leur morphologie dendritique et un phénotype spécifique. Là, leur fonction est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH.

Elles migrent vers le système lymphatique où elles prennent l'aspect de cellules voilées. Elles gagnent le cortex profond des ganglions lymphatiques où elles prennent le nom de « cellules interdigitées ». C'est là qu'elles présentent l'antigène transformé aux lymphocytes T CD4⁺ de type Th1. Ce sont les seules cellules dendritiques capables de présenter les antigènes aux lymphocytes T « naïfs ».

4- Les cellules de Merkel :

Ce sont des cellules neuroépithéliales dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal. Elles ont pour fonction celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I, et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poils, ongles, glandes sudorales).

Dans l'épiderme, elles se présentent comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires, à grand axe souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense contourné ou indenté. Elles expriment les marqueurs des cellules nerveuses et aussi la synaptophysine au niveau des membranes de vésicules claires. Enfin, elles possèdent des canaux calciques voltages dépendants.

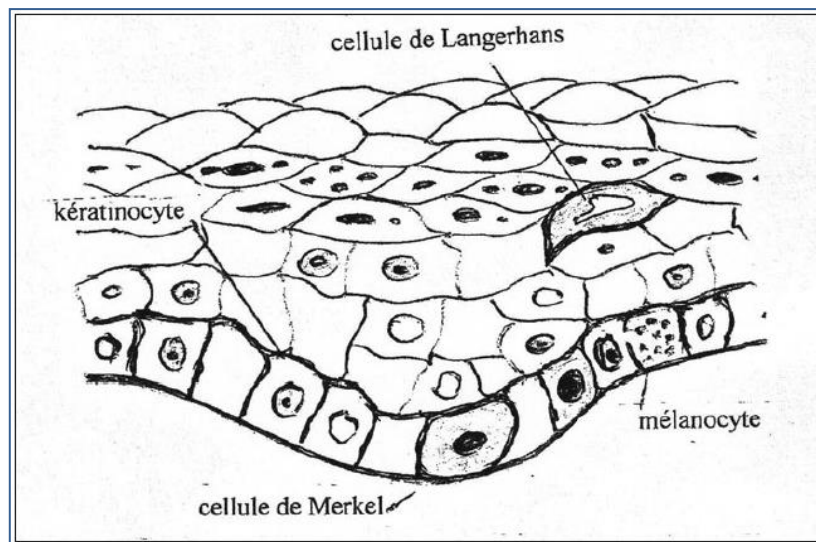


Fig. 3: Les populations cellulaires de l'épiderme. [1]

B. La jonction dermo-épidermique :

Sur les coupes histologiques, la zone de jonction dermo-épidermique apparaît sous la forme d'une ligne ondulée. L'épiderme est, en effet, découpé en festons à sa partie inférieure, réalisant les bourgeons épidermiques. La zone de jonction ne possède pas une véritable membrane de séparation.

En microscopie optique, la membrane basale n'apparaît qu'avec des colorations spéciales qui mettent en évidence un feutrage de fibres réticuliniques et, surtout, un matériel polysaccharidique réalisant une bande rouge épaisse de 1 à 2 mm en coloration par le PAS. Elle est traversée par les annexes de l'épiderme. Elle est formée de quatre éléments superposés qui sont, en allant vers la profondeur :

- la membrane plasmique de la cellule basale avec un hémidesmosome ;
- la lamina lucida, claire aux électrons ;
- des fibrilles d'ancrage de structure collagène mélangées à des fibrilles élastiques.

Elle est élaborée conjointement par les fibroblastes et les kératinocytes.

C. Le derme :

Le derme est d'origine mésoblastique. C'est le tissu conjonctif qui soutient l'épiderme et le rattache à l'hypoderme (tissu cellulaire sous-cutané). Son épaisseur varie en fonction de sa localisation ; il atteint un maximum de 4 mm au niveau du dos.

La surface du derme est très irrégulière; elle présente de nombreuses projections (les papilles dermiques) qui s'imbriquent avec des projections épidermiques (les crêtes épidermiques). Ces papilles sont plus nombreuses dans la peau aux endroits souvent soumis à des pressions; elles augmentent et renforcent la jonction dermo-épidermique. L'épithélium repose sur une lame basale qui suit les interdigitations.

Le derme est principalement composé de fibres collagènes, enrobées dans une substance fondamentale amorphe. Les cellules sont normalement peu nombreuses et clairsemées. Les

annexes de la peau sont situées à l'intérieur du derme dans lequel cheminent également des vaisseaux et des nerfs.

On distingue assez schématiquement :

- le derme superficiel ou corps papillaire, dont les papilles coniques, en doigts de gant, alternent avec les crêtes interpapillaires de l'épiderme ; il est relativement riche en cellules et en capillaires ;
- le derme moyen, ou chorion, plus dense, avec un feutrage de faisceaux collagènes à direction oblique ou horizontale ;
- le derme profond, composé de gros trousseaux collagènes horizontaux pénétrant dans le tissu graisseux de l'hypoderme.

D. L'hypoderme :

L'hypoderme est un tissu graisseux situé entre le derme et le tissu cellulaire sous-cutané. Il est cloisonné par des travées conjonctivo-élastiques qui délimitent des lobules remplis de cellules adipeuses. Il contient les glandes sudoripares et les racines des follicules pileux. Il est parcouru par des vaisseaux plus volumineux que ceux du derme, localisés dans les cloisons ou septa.

E. Les annexes épidermiques :

Ils dérivent embryologiquement de l'épiderme bien qu'étant logés en grande partie dans le derme et l'hypoderme.

1- Les glandes :

➤ **Les glandes sudorales :** Ce sont les glandes de la sueur. Elles sont de deux types :

- **Les glandes eccrines :**

Les glandes eccrines, les plus nombreuses, se trouvent sur l'ensemble du tégument. Elles sont particulièrement abondantes aux zones palmaires et plantaires, aux aisselles, au front et à la poitrine. Ce sont des glandes en tube, à lumière centrale assez réduite. Leur partie

sécrétrice, ou peloton sudoripare est située dans le derme profond et l'hypoderme. Le canal excréteur ou canal sudorifère, à lumière très étroite bordée par deux assises de petites cellules foncées, suit un trajet sinueux à travers le derme. Il traverse en spirale l'épiderme et s'abouche à la surface par un pore.

- **Les glandes apocrines :**

Les glandes apocrines sont anatomiquement et embryologiquement liées aux glandes sébacées et aux poils. Elles sont particulièrement fréquentes dans les zones ano-génito-périnéale, inguinale, axillaire et mamelonnaire, mais elles existent en petit nombre, avec des variations individuelles, sur le cuir chevelu, le visage, les faces antérieure et latérale du tronc. Elles ont un plus grand diamètre de lumière et un caractère éosinophile de leur assise bordante qui est formée de cellules de taille et de forme inégales. Le tube excréteur ne s'abouche pas directement à la surface de l'épiderme, mais s'ouvre en général dans un follicule pilo-sébacé, ou tout au moins dans son voisinage immédiat. Il n'y a donc pas de pore apocrine.

- **Les glandes sébacées :**

Elles sont habituellement annexées aux poils (follicule pilosébacé). Elles se développent surtout après la puberté et sont particulièrement abondantes au visage (nez et joues). Il n'en existe ni dans les zones palmaires, ni dans les zones plantaires.

Elles siègent dans le derme moyen, à moins que leur volume anormalement important ne les fasse saillir sous l'épiderme et dans l'hypoderme. Leur taille n'est pas toujours proportionnelle à celle du poil autour duquel elles peuvent se grouper en couronne. Les glandes sébacées s'abouchent dans un follicule pileux, que celui-ci contienne ou non un poil.

2- Les poils :

Les poils, implantés dans une cavité appelée follicule, sont de taille variable (duvet, poil, cheveu) et s'enfoncent selon une direction assez oblique dans le derme, voire jusque dans l'hypoderme lorsqu'ils sont volumineux. La partie profonde du follicule pileux comprend deux parties :

- le bulbe correspondant à la zone de confluence du follicule et la glande sébacée ;
- le collet inférieur (zone étroite de rétrécissement) (fig. 4).

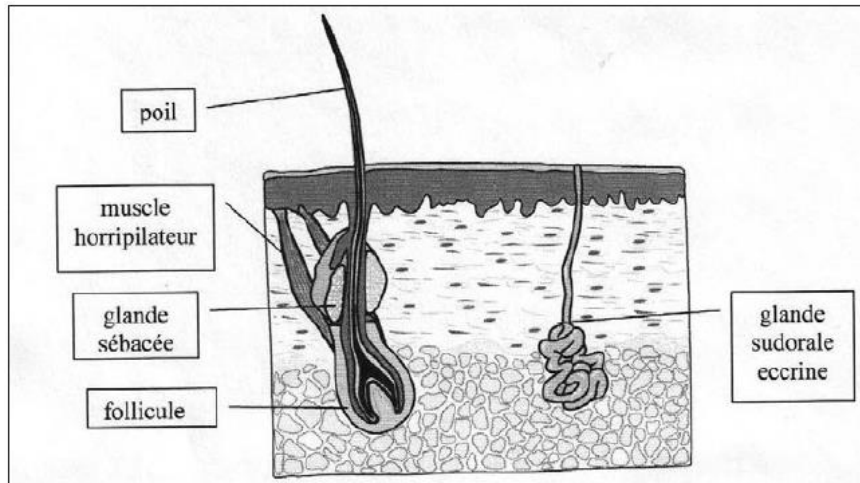


Fig. 4: Poil et glande sébacée, glande sudorale eccrine. [1]

3- Les ongles :

Les ongles comprennent une zone cachée (la racine) et une portion visible (corps ou limbe). La racine, logée dans un profond repli épidermique, correspond à la matrice. Cette dernière se prolonge sur la portion visible par la lunule. Le limbe corné, constitué par de la kératine dure, repose sur le lit de l'ongle. Comme la matrice, il est formé d'un épithélium malpighien dépourvu de couche granuleuse.

F. Vascularisation de la peau :

➤ Système artériel et veineux :

Les vaisseaux sanguins sont abondants dans le derme et l'hypoderme, mais ils ne pénètrent pas l'épiderme. Ils sont de faible calibre. Les artères sous-cutanées remontent par les septums de l'hypoderme jusqu'au derme, puis s'anastomosent en un réseau artériel situé à la jonction dermoépidermique (le plexus artériel dermique profond).

De ce plexus partent des artères de moyen calibre qui se dirigent perpendiculairement vers le derme superficiel pour former un second plexus (le plexus artériel sous-papillaire). De ce dernier partent les artéioles précapillaires qui donnent naissance aux anses capillaires au sommet des papilles dermiques.

Ainsi à chaque papille correspond une anse capillaire comprenant un bras ascendant artériel et un bras descendant veineux.

Les veinules postcapillaires confluent en un plexus veineux sous-papillaire qui se draine vers le plexus dermique profond puis vers les veines sous-cutanées. Ce réseau joue un grand rôle physiologique : la régulation thermique de l'organisme et l'équilibre de la tension artérielle.

➤ **Système lymphatique :**

La lymphe est collectée par les vaisseaux lymphatiques présents dès la couche papillaire du derme. Ceux-ci aboutissent à un plexus sous-papillaire puis un plexus sous-dermique.

G. Innervation de la peau :

Elle est très riche; en effet, la collecte des signaux venant de l'extérieur est une des fonctions majeures de la peau. La peau est un organe sensoriel, l'organe du tact.

L'innervation est réalisée par des nerfs végétatifs à fonction vasomotrice, motrice ou sécrétoire, ainsi que par des nerfs cérébro-spinaux issus des cellules en T des ganglions spinaux. Elle est responsable de la sensibilité tactile, thermique et douloureuse.

Les différents constituants sont nombreux :

- les terminaisons nerveuses du SNA, amyéliniques, destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques;
- les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myélinisées ou amyéliniques ;
- les terminaisons nerveuses libres ;
- les terminaisons nerveuses des complexes de Merkel ;
- les terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini.

Ces fibres se regroupent pour former des nerfs dont le calibre est de plus en plus gros en allant du derme papillaire vers l'hypoderme.

Il existe trois types de récepteurs somatosensoriels selon le stimulus : les mécanorécepteurs tactiles cutanés, les thermorécepteurs et les nocicepteurs.

Les mécanorécepteurs tactiles cutanés : Parmi ces mécanorécepteurs, il y a : (fig. 5)

- les récepteurs phasiques ou à adaptation rapide : corpuscules de Meissner (se situent dans la jonction derme-épiderme) et corpuscules de Pacini (dans le derme et l'hypoderme)
- les récepteurs toniques ou à adaptation lente : récepteurs de Merkel (situés dans la jonction dermo-épidermique) et corpuscules de Ruffini (dans le derme, le tissu sous-cutané et les capsules articulaires).

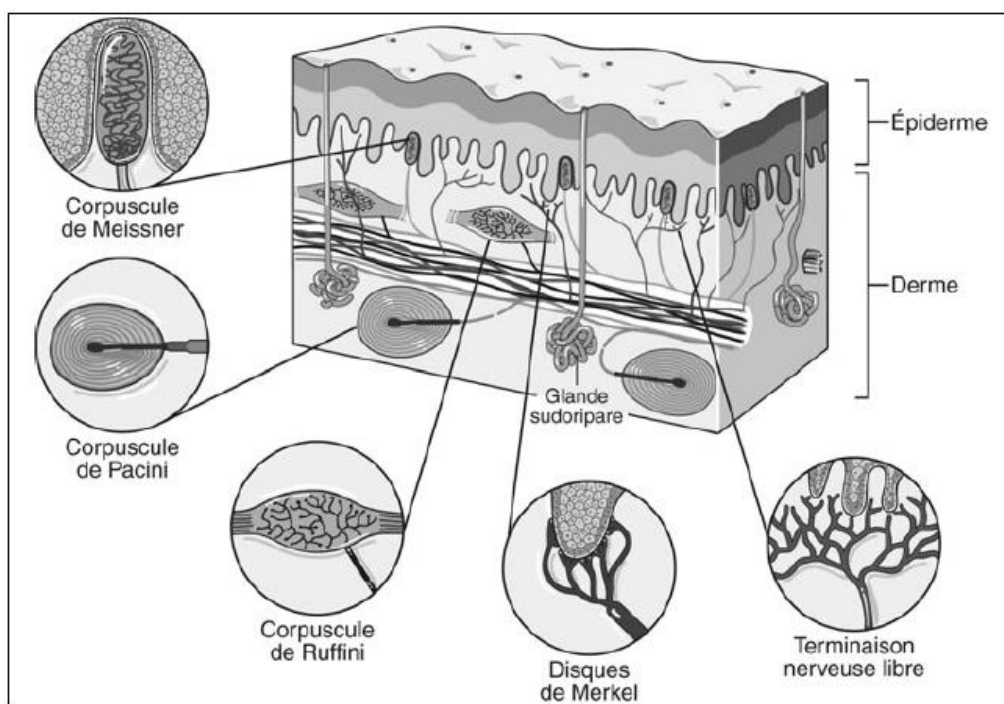


Fig. 5: Les différents récepteurs de la peau. [1]

➤ **Les thermorécepteurs :**

Ils sont surtout sensibles aux changements de température. Parmi les thermorécepteurs :

- **Récepteurs sensibles au chaud :** sont activés à partir de 30 °C et augmentent leur décharge jusqu'à 45 °C (sensation de chaud). Au-delà, les nocicepteurs sont activés. Ces récepteurs sont connectés uniquement à des fibres de type C.

- **Récepteurs sensibles au froid :** augmentent leur décharge entre 35 °C et 25 °C. Leur activité diminue ensuite pour devenir nulle vers 10 °C (anesthésie au froid). Ils sont surtout connectés à des fibres de type Aδ.

- **Les fibres de type Aδ :** sont engainées de fines lamelles de myéline. Leur champ récepteur est petit. Elles traduisent une douleur rapide et entraînent une activation des réflexes en quelques millisecondes.

- **Les fibres de type C** ne sont pas myélinisées. Elles ont un large champ récepteur. Elles traduisent une douleur retardée et permettent l'apparition des réflexes lents parfois supérieurs à la seconde.

➤ **Les nocicepteurs ou récepteurs nociceptifs :**

La nociception désigne le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. Elle correspond donc à l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, de percevoir et de réagir à des stimulations internes et externes potentiellement nocives pour l'organisme.

Les nocicepteurs sont très nombreux au niveau de la peau pour prévenir la douleur et afin de détecter la douleur et sa source. Au contraire, les nocicepteurs sont moins nombreux au niveau des tendons, des articulations et des viscères, où la source de la douleur est moins bien identifiée.

Ils sont constitués par des terminaisons libres de fibres nerveuses capables d'identifier une stimulation nociceptive (la transduction) et de coder le niveau d'intensité du stimulus. Ils donnent naissance à des fibres lentes peu myélinisées de moyen calibre $A\delta$ et amyéliniques de petit calibre C.

Trois grandes catégories de nocicepteurs :

- Les nocicepteurs mécaniques (surtout liés aux fibres $A\delta$)
- Les nocicepteurs thermiques (surtout liés aux fibres C)
- Les nocicepteurs polymodaux (surtout liés aux fibres C) répondent à la fois à des stimuli nociceptifs mécaniques et thermiques.[1]

*Rappel anatomo-physiologique
du système cardiovasculaire*

III. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE :

Le système cardiovasculaire est composé d'un réseau de conduits, les vaisseaux sanguins (artères, capillaires et veines), et d'un organe central, le cœur, qui permettent ensemble l'irrigation permanente des tissus et des organes de l'organisme.

A. Définitions :

- Une artère est un vaisseau efférent du cœur, c'est-à-dire contenant le sang circulant du cœur au tissu.
- Une veine est un vaisseau afférent du cœur c'est-à-dire contenant le sang allant des tissus au cœur.
- Un capillaire est un vaisseau sanguin de très petit diamètre, situé entre une artériole (petite artère) et une veinule (petite veine).
- Le cœur est un muscle qui se contracte de manière régulière afin de propulser le sang dans tous les organes. Il est constitué de deux parties : l'hémicœur droit et gauche séparés par une cloison.

Pour assurer la circulation du sang dans l'organisme, le cœur est relié à deux circuits séparés :

• La petite circulation ou circulation pulmonaire :

C'est une circulation entre le cœur et les poumons qui assure l'oxygénation du sang. Elle prend naissance au niveau de l'hémicœur droit. Le sang non hématosé est amené du cœur aux poumons par les artères pulmonaires où il est oxygéné et débarrassé du dioxyde de carbone (CO₂). Puis ce sang hématosé retourne au cœur (au niveau de l'hémicœur gauche) par les veines pulmonaires.

- **La grande circulation ou circulation générale ou systémique :**

La circulation systémique se fait entre le cœur et tous les autres organes. Elle prend naissance au niveau de l'hémicœur gauche. Le sang hématosé quitte le cœur par une grosse artère, l'aorte. L'aorte se ramifie en artères et artérioles transportant le sang aux tissus. Après les échanges au niveau des capillaires, le réseau veineux ramènent ensuite le sang appauvri en O₂ et enrichi en CO₂ jusqu'à l'hémicœur droit auquel il s'abouche via les veines caves (inférieure et supérieure).

B. LE CŒUR :

C'est un organe musculaire creux. Il présente deux parties indépendantes (hémicœurs droit et gauche), chacune formée de deux cavités : une oreillette et un ventricule, séparés de manière imperméable par une cloison épaisse appelée septum cardiaque. Au final, le cœur est constitué de quatre cavités : deux oreillettes (droite et gauche) et deux ventricules (droit et gauche).

La paroi du cœur est composée de trois tuniques richement vascularisées, superposées de l'extérieur vers l'intérieur : • l'épicarde (qui fait partie intégrante du péricarde) • le myocarde • l'endocarde

- **Le péricarde :**

Le péricarde est le sac fibro-membraneux qui entoure le cœur. Il est constitué de deux parties :

- **vers l'extérieur : le péricarde fibreux**, composé d'un tissu conjonctif très résistant qui a pour fonction de protéger le cœur et de le maintenir en place dans la cavité thoracique.
- **vers l'intérieur : le péricarde séreux**, lui-même composé de deux feuillets :
 - le feuillet pariétal (vers l'extérieur), qui tapisse la face interne du péricarde fibreux.

- le feuillet viscéral (vers l'intérieur) ou épicarde, en contact étroit avec le myocarde.

Les deux feuillets du péricarde séreux délimitent une cavité virtuelle : la cavité péricardique. Dans la lumière de cette cavité, les deux feuillets sécrètent une petite quantité d'un liquide clair : le liquide péricardique, qui sert de lubrifiant, réduisant au minimum les frottements du cœur avec les structures voisines et facilite la succession de contractions et distensions du muscle cardiaque.

• Le myocarde :

Le myocarde est la couche musculaire du cœur, doté de la faculté de se contracter. Il constitue le substratum fondamental de la paroi cardiaque. Il est plus épais où les pressions s'exercent le plus. Il est constitué de deux types de tissus :

- **le myocarde proprement dit**, formé de cellules musculaires excitables et contractiles.
- **le système cardionecteur** ou système excitoconducateur, capable de générer rythmiquement et automatiquement l'excitation cardiaque, responsable de l'activité contractile.

Le myocarde présente à sa surface un réseau de petits vaisseaux, les vaisseaux coronaires, qui assure son irrigation.

• L'endocarde :

L'endocarde correspond à la tunique interne du cœur. De faible épaisseur (<1mm), il tapisse les cavités cardiaques, les valves et les cordages. Il présente plusieurs couches :

- **Une couche épithéliale interne : l'endothélium** en continuité avec celui des gros vaisseaux caves, pulmonaires et aortique.
- **Une couche conjonctive sous-endothéliale externe** : riche en fibres élastiques et traversée par les vaisseaux coronaires.

L'endocarde assure l'étanchéité des cavités cardiaques. Sa surface lisse exerce une action anticoagulante qui permet au sang de s'écouler sans frottements.[2]

C. Les vaisseaux sanguins :

L'arbre artériel conduit le sang du cœur vers les réseaux capillaires. Les artères ont un calibre qui décroît de l'aorte jusqu'aux artérioles et leur constitution varie selon ces niveaux. Toutefois, et quel que soit le niveau, on retrouve des structures histologiques de conduction et de conservation de la pression sanguine (fibres et lames élastiques, cellules musculaires lisses organisés en faisceaux circulaires).

- La paroi artérielle comporte schématiquement 3 tuniques concentriques :

- **l'intima**, au contact de la lumière, est constituée par un endothélium (épithélium pavimenteux simple) associé le plus souvent à une membrane basale puis à une couche sous-endothéliale. Cet endothélium est en continuité avec l'endothélium cardiaque.
- **la média** est faite de cellules musculaires lisses et de matériel élastique
- **l'adventice** est composée de tissu conjonctif dense.

- Le mode de terminaison artériel : peut s'effectuer de 2 manières :

- Par un mode anastomotique (majorité des organes) où les artères forment un réseau de connexions superficielles et profondes avec en cas d'occlusion d'une branche, suppléance par une autre grâce aux anastomoses.

- Par un mode terminal où chaque branche est indépendante de la branche voisine, sans anastomose.

- La vascularisation de la paroi des artères : est particulière, les artères d'un calibre supérieur à 1 mm doivent recevoir des vaisseaux nourriciers (« vasa vasorum »). Ces vasa vasorum, issus de petites artères et veines cheminant le long des artères à desservir se distribuent à l'adventice et au 2/3 externes de la média ; le 1/3 interne de la média et l'intima étant nourri à partir de la lumière.

- L'innervation artérielle :

L'innervation artérielle par le SNA intervient de façon complexe dans la vasomotricité :

- Le système orthosympathique
- Les fibres du SNA parasympathique

- On distingue trois différents types d'artères :

En fonction de leur calibre et de leur structure : les artères élastiques, les artères musculaires et les artérioles. On observe une transition entre les différents types décrits avec une réduction progressive du tissu élastique vers l'aval.

• Les artères élastiques :

Elles comprennent les gros vaisseaux situés près du cœur : aorte, tronc brachio-céphalique, artères sous-clavières, artères rénales ainsi que les artères pulmonaires. Ce sont des vaisseaux de conduction ou de transmission ou de conservation de la pression.

• Les artères musculaires :

De moyen calibre, sont les ramifications des troncs artériels précédents (par exemple les artères radiales ou fémorales ou tibiales). Ce sont des vaisseaux de distribution.

• Les artérioles :

Elles sont les branches artérielles terminales qui s'ouvrent sur les lits capillaires. Elles sont reconnues par leur petit calibre (diamètre inférieur à 0,3 millimètre).

Elles jouent un rôle vasomoteur fondamental, participent à la régulation du lit capillaire et sont essentiellement responsables des résistances périphériques (maintien de la pression artérielle).

- La microcirculation :

C'est la partie du système circulatoire concernée par les échanges gazeux et liquidiens extracellulaires. Elle est l'épicentre de l'appareil cardio-vasculaire. Elle comporte :

- **les métartérioles** (branches des artérioles terminales),

- **Les capillaires :** naissent des métartéριοles mais aussi parfois des artéριοles directement ; véritable lieu des échanges, ils forment un réseau fortement anastomosé et leur abondance dépend des besoins fonctionnels des tissus.
- **Les veinules post-capillaires :** d'abord formées de la réunion de plusieurs capillaires, se jettent dans des veinules collectrices.
- **Les anastomoses artéριο-veineuses (ou shunts artéριο-veineux) :** lorsque les artères ne communiquent pas avec les veines par l'intermédiaire d'un réseau capillaire, des anastomoses ou shunts (de jonction) permettent de les court-circuiter.

- Le retour veineux :

Suivant leur taille, on peut décrire des veinules, des veines de moyen et de gros calibre dont l'épaisseur s'accroît. Comparées avec les artères, ils ont une paroi plus mince, la lumière plus grande la veine n'étant pas un organe de conservation de la pression mais de remplissage sanguin à pression très faible.

L'intima des veines possèdent des valves en nid de pigeon empêchant le reflux du sang et assure sa progression vers le cœur contre l'effet de la pesanteur.[3]

*Epidémiologie
des vascularites
de l'enfant*

IV. EPIDEMIOLOGIE DES VASCULARITES DE L'ENFANT :

Les vascularites primaires représentent environ 2% à 10% de toutes les affections pédiatriques évaluées en rhumatologie pédiatrique. Parmi les vascularites primaires, la VIgA et la MK sont les plus courantes, représentant respectivement 49% et 23% de toutes les vascularites pédiatriques.

La prévalence et l'incidence des vascularites sont parfois difficiles à évaluer, du fait de la diversité des manifestations cliniques, des difficultés de classification et de diagnostic et du faible nombre de patients.

L'incidence annuelle des vascularites primaires chez les enfants et les adolescents de moins de 17 ans est d'environ 23 pour 100 000.

Ce sont des maladies rares. Leur prévalence et le profil des patients atteints sont variables selon le type de vascularite. Chaque vascularite a des données épidémiologiques particulières avec des variations selon l'âge, le sexe, la région géographique et le niveau socio-économique, l'origine ethnique, avec parfois des variations saisonnières dans certains types de vascularite.[4]



Etiopathogénie

V. ETIOPATHOGENIE :

Les vascularites sont idiopathiques ou primitives, pour lesquelles une catégorisation peut être faite en fonction de la taille des vaisseaux atteints : les vascularites des vaisseaux de gros, moyen et petit calibre ou secondaires à des infections, à des médicaments, des néoplasies ou associées à des maladies de système.[5]

Les principales causes de vascularites secondaires pédiatriques sont regroupées dans le tableau 1: [6]

Tableau 1

Les principales causes des vascularites secondaires pédiatriques	
Infection	➤ Bactérienne - Endocardite - Bactériémie, notamment méningococcémie - Tuberculose - Syphilis ➤ Virale - Hépatites B et C - Virus d'Epstein-Barr - Virus de l'immunodéficience humaine - Virus de l'herpès, y compris le virus de la varicelle et du zona - Cytomégalovirus - Autres : Infections à rickettsies
Malignité	- Lymphomes et leucémies
Maladie rhumatismale/Inflammatoire	- Lupus érythémateux systémique juvénile - Dermatomyosite juvénile - Arthrite juvénile idiopathique - Sarcoïdose - Connectivite mixte
Médicaments	Vascularite d'hypersensibilité, par exemple antibiotiques, agents chimiothérapeutiques, psychotropes, antirhumatismaux, antithyroïdiens, etc.

*Pathogénie
des vascularites*

VI. PATHOGENIE DES VASCULARITES :

La cause des vascularites n'est pas univoque, et pour un bon nombre d'entre elles, les mécanismes impliqués (facteurs déclenchants et d'entretien) ne sont qu'imparfaitement connus.

1. Pathogénie des vascularites systémiques ANCA négatives :

La formation des complexes immuns (CI) in situ ou la fixation de CI au niveau de la paroi vasculaire conduit à l'activation de la voie classique du complément, à la libération de facteurs chimiotactiques (anaphylatoxines C3a et C5a) et vasodilatateurs (histamine, sérotonine).

Le dépôt de complexes immuns circulants (CIC) est le mécanisme prévalant dans la VlgA, les vascularites d'hypersensibilité, les cryoglobulinémies mixtes, et les PAN associées au virus de l'hépatite B. Le dépôt de C3b sur l'endothélium provoque simultanément une augmentation de la perméabilité capillaire, le recrutement et la dégranulation des PNN. Cette dernière conduit à la production de radicaux oxygénés toxiques et d'enzymes lysosomales (myéloperoxydase, élastase) à l'origine de dommages endothéliaux irréversibles.

Les antigènes impliqués sont très variés : antibiotiques (ex. pénicilline), Ag associés au virus (ex-hépatite B ou hépatite C) ou Ag du soi (ex. ADN double brin). On observe une résolution de la vascularite lorsque la clairance de l'antigène est efficace mais quand l'Ag persiste (ex. hépatite virale chronique, lupus systémique), la vascularite évolue sur un mode chronique.

La formation des CI est fréquente chez un individu en bonne santé. Les facteurs qui déterminent la pathogénie des CIC sont variés, notamment la charge antigénique qui lorsqu'elle déborde du système réticulo-endothélial entraîne une réaction pathologique inappropriée. Les forces physiques telles que la pression dans les vaisseaux, la température (la cryoglobulinémie se forme à des températures froides) et l'anatomie des vaisseaux et notamment les branches de division qui favorisent la turbulence et le dépôt des CIC influencent le développement de la vascularite. [7]

2. Pathogénie des vascularites systémiques ANCA positives :

Les ANCA sont une nouvelle famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. [8]

Ils ont une forte spécificité pour le groupe des vascularites nécrosantes systémiques. Les ANCA sont trouvés dans un groupe limité de vascularites, qui sont toutes des vascularites des vaisseaux de petit calibre. Il s'agit de la GPA, la PAM et la GEPA.[8] Ils ont été également mis en évidence au cours de processus infectieux et dans d'autres pathologies auto-immunes.[9] Chez l'enfant, la présence d'ANCA a été décrite comme associée à la mucoviscidose, à l'AJI, aux hépatites auto-immunes et aux MICI. [9]

Les ANCA ont été décrits pour la première fois en 1982, mais la démonstration formelle de leur pathogénicité est très récente :[7] En 1982, Davies et al. ont mis en évidence, chez des malades ayant une glomérulonéphrite nécrosante pauciimmune, des Ac dirigés contre le cytoplasme des PNN.

En 1985, van der Woude et al. ont observé une association forte entre ANCA et GPA systémique en poussée.

Par la suite, des ANCA de fixation périnucléaire en immunofluorescence indirecte (pANCA) ont été identifiés chez des malades ayant une glomérulonéphrite extra-capillaire.

Enfin, la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO), toutes deux présentes dans les granules des PNN, ont été identifiées comme étant les cibles préférentielles des ANCA, à l'origine d'une fluorescence cytoplasmique (cANCA) et périnucléaire (pANCA), respectivement. [10]

Il existe d'autres cibles mineures des ANCA. Quatre d'entre elles peuvent être recherchées en pratique courante : la bactericidal permeability increasing protein (BPI), la cathepsine G, l'élastase et la lactoferrine. [9]

Ainsi, la PR3 est l'antigène reconnu par la majorité des c-ANCA, la MPO l'antigène reconnu par la majorité des p-ANCA. [8]

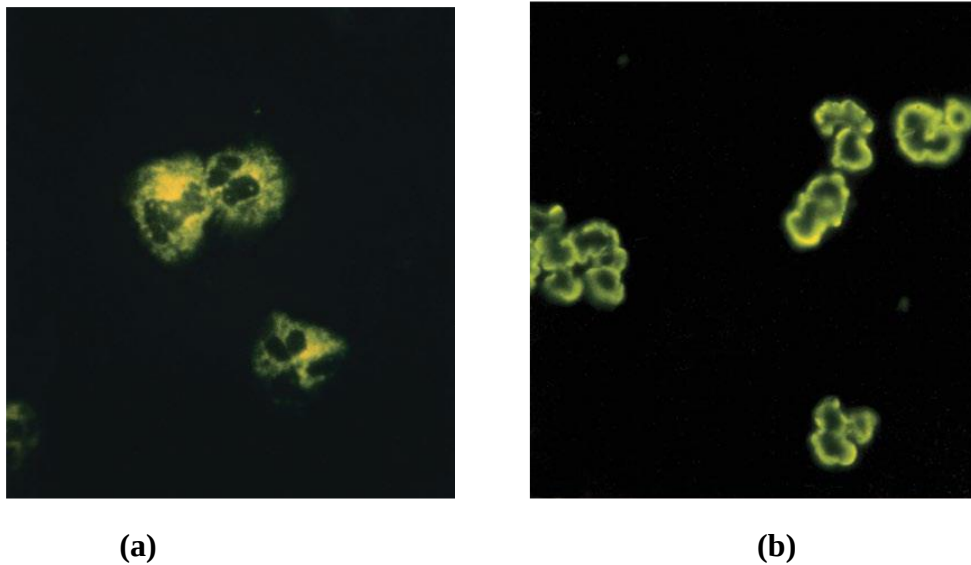


Fig. 6: Schéma d'immunofluorescence de (a) c-ANCA (cytoplasmique), (b) p-ANCA (périnucléaire).[11]

- La PR3 est une protéase cationique à sérine présente au sein des granules azurophiles, ainsi que dans les vésicules de sécrétion des PNN. Cette enzyme est aussi synthétisée par les monocytes et les mastocytes. Elle joue un rôle dans la défense anti-bactérienne en facilitant la dégradation des microorganismes phagocytés. De plus, elle clive et active des précurseurs du TNF- α , de l'IL-1 β et de l'IL-8 et entraîne la sécrétion d'IL-8 par les CE.
- La MPO est présente dans les granules azurophiles des PNN et est également exprimée par les monocytes. Elle joue un rôle bactéricide essentiel dans les conditions physiologiques. Libérée par les PNN activés, la MPO peut se fixer de manière non covalente à la surface des CE. Cette enzyme est capable, en présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), d'induire la production d'oxydants puissants comme le monoxyde d'azote (NO) et d'entraîner des dommages cellulaires et glomérulaires in vivo ainsi que le décollement des CE in vitro. [10]

Les PNN jouent un rôle majeur dans l'immunité innée car ce sont les premiers leucocytes à être recrutés sur le site inflammatoire. Ils sont capables de phagocyter des microorganismes puis de les détruire grâce à leurs enzymes lytiques.[9]

Les PNN préalablement stimulées par le TNF alpha et l'IL8 produite par les cellules endothéliales sont activées et expriment à la surface les cibles antigéniques des ANCA : PR3 et MPO. Cette activation conduit à la dégranulation des PN, la synthèse de radicaux libres oxydants entraînant la survenue de dommages endothéliaux et en fin des lésions de vascularite. [7] Les ANCA se fixent par leur fragment Fc sur les récepteurs activateurs R-FcγIIA. Une boucle d'activation des polynucléaires est ainsi formée. Les polynucléaires adhèrent secondairement aux cellules endothéliales qui expriment des molécules d'adhésion.[7]

Si les ANCA ont été décrits pour la première fois en 1982, c'est seulement en 2002 que leur rôle pathogène a été démontré in vivo dans un modèle expérimental grâce à des expériences d'immunotransfert dans un modèle murin.

Jusqu'à très récemment, aucune preuve définitive du caractère autoimmun des vascularites ANCA-positives n'était disponible chez l'homme. De façon singulière, une démonstration du rôle pathogène des ANCA anti-MPO a été récemment obtenue du fait de la survenue d'un syndrome pneumo-rénal chez un nouveau-né dont la mère avait une MPA diagnostiquée en cours de grossesse [10]. La vascularite systémique observée chez le nouveau-né était la conséquence du passage transplacentaire des ANCA anti-MPO de sa mère. L'apport de cette observation est très important. En effet, la détection d'autoanticorps au cours d'une pathologie n'est pas suffisante pour faire la preuve d'un mécanisme autoimmun. Selon Rose et Bonna, différents niveaux de preuve peuvent être obtenus pour documenter le caractère autoimmun d'une maladie [11] :

- Direct, par transfert de cette pathologie d'un individu à l'autre au sein de l'espèce humaine ou de l'homme à l'animal par l'intermédiaire des autoanticorps pathogènes ou des lymphocytes T autoréactifs
- Indirect, par la reproduction de la maladie autoimmune humaine dans un modèle expérimental animal
- Circonstanciels, par l'accumulation de données cliniques ou expérimentales suggestives [11].

Ainsi, le transfert de la mère à l'enfant d'une vascularite ANCA-positive permet de classer cette dernière dans les maladies autoimmunes prouvées (critère direct). [12]

L'origine de la formation en excès des ANCA est inconnue. Elle relève probablement d'un mécanisme auto-immun, et implique un dysfonctionnement des lymphocytes B, T et/ou des cellules dendritiques. Le rôle d'une infection a été suggéré et notamment le portage nasal de staphylocoque doré est associé à un plus grand risque de poussée et/ou de rechute de la GPA[13]. Un mimétisme moléculaire entre les antigènes staphylococciques et la protéine complémentaire de la PR3 a été suggéré. La part de la génétique apparaît modeste car les formes familiales sont très exceptionnelles. Certaines associations avec l'affection, molécules HLA, polymorphisme des gènes codant pour la PR3, déficit fonctionnel en alpha1-antitrypsine (qui est l'inhibiteur physiologique de la PR3) méritent d'être citées. [7]

3. Rôle des anticorps anti-cellules endothéliales :

Les formes ANCA-négatives représentent jusqu'à 40% des patients pédiatriques atteints de GPA et la majorité des cas de GEPA. Dans ces formes, d'autres autoanticorps spécifiquement dirigés contre les cellules endothéliales, les Ac anticellules endothéliales (AACE), pourraient jouer un rôle pathogène. Ces Ac, distincts des ANCA, ont été détectés au cours de pathologies très diverses, en particulier au cours des vascularites systémiques, mais également du LES, de la sclérodermie systémique.

Au cours de la GPA et de la PAM, les titres d'AACE sont corrélés avec l'activité de la maladie et ces Ac pourraient jouer un rôle pathogène en augmentant l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. En immunoblot, il a été mis en évidence spécifiquement chez des patients atteints de PAM des IgM (immunoglobulines M) et à un moindre degré des IgG dirigées contre de multiples antigènes de cellules endothéliales. [28] Ces données suggèrent que les cibles antigéniques des AACE pourraient être spécifiques d'un sous-groupe de patients au sein des vascularites ANCA-positives. [12]

En fait, il est probable que l'atteinte vasculaire observée dans ces différentes affections soit due à l'intrication et/ou à l'association de plusieurs de ces mécanismes physiopathologiques.[13]

*Classification
des vascularites
de l'enfant*

VII. CLASSIFICATION DES VASCULARITES DE L'ENFANT :

La classification des vascularites pédiatriques, est un défi permanent. Elle repose généralement sur des phénotypes cliniques (par exemple, vascularite d'un seul organe ou vascularite systémique), la taille des vaisseaux principalement touchés (petits/moyens/grands) et l'histopathologie des infiltrats inflammatoires (par exemple, granulomateux ou non granulomateux).[14]

Trois notions sont importantes à distinguer[15]:

- la nomenclature des maladies, et leur définition
- les critères de classification
- les critères diagnostiques

Une nomenclature internationale assortie d'une définition de chaque maladie est un canevas indispensable qui permet d'harmoniser la dénomination des maladies ; elle relève d'un consensus d'experts.

En revanche, la définition des critères d'une classification relève d'une démarche analytique de recherche clinique. Ces critères doivent être distingués des critères diagnostiques : les critères de classification ne sont pas conçus pour affirmer qu'une maladie est présente chez un individu donné.[15] Ils servent à repérer, dans une population, les patients atteints d'une maladie pour constituer des groupes les plus homogènes possibles à des fins de recherche clinique. Ces critères sont assortis d'une sensibilité (capacité à éviter les faux-négatifs) et d'une spécificité (capacité à éviter les faux-positifs). La spécificité dépend de la population contrôle utilisée pour construire les critères, et pas de la maladie étudiée.

Les deux démarches (nomenclature et critères de classification) ne sont pas antinomiques, ni exclusives, mais bien complémentaires : il est plus facile de déterminer des critères de classification si la maladie a été préalablement définie et universellement dénommée.

L'historique de la classification des vascularites reflète la complexité qu'il y a eu à classer des maladies dont généralement ni la cause ni les mécanismes ne sont connus.[16]

Des critères de classification préliminaires pour les vascularites ont été développés par l'ACR en 1990. Certains de ces critères ont également été utilisés pour les patients pédiatriques.

Par la suite, la conférence de consensus de Chapel Hill en 1994 a développé une nomenclature internationale des vascularites. Bien que cette nomenclature ait été élaborée à partir de données concernant les adultes, elle a également été utilisée pour les vascularites pédiatriques. [17]

Les critères de classification par l'ACR 1990 ayant été publiés avant la nomenclature internationale, n'ont pas pris en compte certaines entités reconnues à Chapel-Hill (en particulier la MPA); de plus, la présence d'ANCA a été rapportée pour la première fois en 1982[18]; le manque de recul explique qu'ils n'apparaissent pas dans les critères de 1990, ni dans la nomenclature de 1994.

Les performances de ces deux systèmes de classification n'étaient pas bonnes et d'autres approches ont été développées. [19]

Spécificités pédiatriques :

Les systèmes ACR 1990 et Chapel-Hill 1994 ne sont pas transposables tels quels à l'enfant.[20] D'une part, les maladies sont différentes (par exemple la MK et la PAN cutanée n'apparaissent pas dans les critères ACR 1990, tandis que l'artérite temporale à cellules géantes de Horton n'est pas décrite chez l'enfant); d'autre part, la présentation est différente selon l'âge (par exemple l'atteinte rénale de la PAN est présente chez plus de 40 % des adultes[21]et moins de 2 % des enfants[22]).[19] Ainsi, il a été jugé inapproprié d'appliquer les critères de classification des adultes aux vascularites pédiatriques.

C'est la raison pour laquelle une conférence de consensus préliminaire, qui a été organisée à Vienne en 2005, a proposé une nomenclature pédiatrique spécifique inspirée de celle de Chapel-Hill et des critères de classification des vascularites pédiatriques, ainsi qu'une

nouvelle classification des vascularites pédiatriques.[23] Par la suite, avec le soutien de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR), l'Organisation internationale des essais de rhumatologie pédiatrique (PRINTO) et la Société européenne de rhumatologie pédiatrique (PRES), PRINTO/ PRES a établi un processus formel de validation statistique avec une collecte de données à grande échelle qui a abouti à la conférence finale de consensus d'Ankara en 2008.

Par conséquent, EULAR/ PRINTO/PRES a proposé des critères de classification validés pour la vascularite à IgA, PAN ,GPA et TAK pédiatriques avec une sensibilité/spécificité élevée.[24] et [19]

Classification des vascularites de l'enfant adaptée des critères de l'EULAR/PReS : [23]

- **Vascularites prédominant sur les gros vaisseaux :**

- Artérite de Takayasu (TAK)

- **Vascularites prédominant sur les vaisseaux de moyen calibre :**

- Périartérite noueuse (PAN)
- Périartérite noueuse cutanée (PAN cutanée)
- Maladie de Kawasaki (MK)

- **Vascularites prédominant sur les petits vaisseaux :**

- **Granulomateuse :**

- Granulomatose avec poly-angéite (GPA) (anciennement maladie de Wegener)
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (syndrome de Churg et Strauss (CSS))

➤ **Non granulomateuse :**

- Vascularite à IgA (VIgA)
- Polyangéite microscopique (MPA)
- Vascularite urticarienne hypocomplémentémique (VUH)
- Vascularite leucocytoclasique cutanée isolée (VLC)

• **Autres vascularites :**

- Maladie de Behçet (MB)
- Vascularites secondaires aux infections (y compris PAN associée à l'hépatite B, aux néoplasies, aux médicaments, et vascularites d'hypersensibilité)
- Vascularites associées aux maladies de système
- Vascularites du système nerveux central
- Syndrome de Cogan
- Vascularites inclassables

Il y a eu un consensus général pour utiliser la taille des vaisseaux à des fins de classification, comme cela a été suggéré lors de la CHCC pour les vascularites de l'adulte.[25] L'aorte et ses branches principales sont appelées vaisseaux de gros calibre ; les premières branches de l'aorte, par exemple les vaisseaux rénaux, mésentériques et coronaires, sont considérées comme des vaisseaux de calibre moyen ; les artérioles, les capillaires et les veinules sont considérés comme des vaisseaux de petit calibre.[23]

Diverses modifications ont été apportées. Le terme " prédominant " a été utilisé en référence à la taille des vaisseaux, en reconnaissance du chevauchement de la taille des vaisseaux affectés chez certains patients. La classification n'inclut pas les maladies que l'on ne rencontre pas dans l'enfance, comme l'artérite temporale, et comprend diverses maladies qui ne sont pas abordées par les classifications des vascularites chez l'adulte.

Les vascularites des petits vaisseaux ont été subdivisées, en fonction de la présence de granulomes, en variétés "granulomateuses" et "non-granulomateuses", car cette caractéristique a des implications importantes pour la distinction.

Il a également été convenu qu'un groupe d'"autres vascularites" était nécessaire, dans lequel sont placées les maladies qui ne rentrent dans aucune catégorie, ou qui rentrent dans plus d'une catégorie, ou pour lesquelles un processus étiologique a été défini. [25]

Les critères de classification ont été proposés pour la VlgA, la PAN, la GPA et la TAK. Ils seront détaillés chacune avec la vascularite correspondante. Néanmoins, la MK, l'une des formes de vascularite les plus fréquemment observées chez l'enfant, n'est pas incluse dans ces critères. Les recommandations de l'AHA sont utilisées comme critères diagnostiques de la MK. [17]

Une autre classification couramment appliquée est basée sur les critères mis à jour de la conférence de consensus de Chapel Hill pour les vascularites systémiques (2012), qui n'ont pas été développés spécifiquement pour les enfants. Les deux ensembles de critères, (CHCC2012) et les critères de classification de l'EULAR/ PRINTO/PRES pour les vascularites pédiatriques sont en grande partie identiques pour les vascularites systémiques primaires (à l'exception de l'artérite à cellules géantes), mais présentent quelques différences pour la classification des formes secondaires et des vascularites limitées à un seul système organique. [14]

À la lumière des nouveaux développements et de l'identification de pathologies autoinflammatoires associées aux vascularites, de nouveaux moyens de classification peuvent être discutés. [14]



Démarche Diagnostique

VIII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Il est difficile de poser un diagnostic de vascularite parce que les symptômes de présentation peuvent être non spécifiques, subaigus [26] et ne font que refléter l'inflammation systémique, comme la fièvre et l'amaigrissement. Lorsque les dommages vasculaires progressent, des éléments plus caractéristiques s'additionnent, et complètent le tableau clinique. [19]

Plusieurs pathologies ressemblent à la présentation de la vascularite. Il existe un large éventail de diagnostics différentiels. Il faut en premier lieu, exclure des maladies beaucoup plus fréquentes ayant une présentation clinique similaire : infections chroniques (tuberculose, endocardite, abcès profonds..), néoplasies, processus thrombotiques...qui doivent être évoquées initialement. Les formes secondaires des vascularites doivent être différenciées des formes primaires car l'évolution et les modalités de traitement sont différentes. Une approche rationnelle est donc obligatoire pour l'évaluation d'un enfant atteint de vascularite. [27]

Il n'existe pas de test permettant de confirmer le diagnostic de vascularite primaire. Le diagnostic repose sur les critères spécifiques et l'exclusion des causes secondaires de vascularite. [27] Une anamnèse complète et un examen physique détaillé sont les éléments les plus importants de l'évaluation des enfants suspectés d'avoir une vascularite. [26]

1. L'anamnèse :

- Compte tenu du jeune âge du patient, le pédiatre va s'attacher à rechercher une prédisposition familiale à la pathologie, ainsi les antécédents familiaux ou une consanguinité vont être recherchés. En cas de maladie mendélienne ou monogénique, l'arbre généalogique et les analyses génétiques permettront de définir le mode de transmission de la maladie.
- Le carnet de santé est un outil extrêmement précieux de l'interrogatoire car il permet de retracer rapidement les antécédents néonataux (poids, taille, périmètre crânien, adaptation cardio respiratoire et examen clinique à la naissance), puis

l'évolution ultérieure de l'enfant : croissance staturo- pondérale, développement psycho moteur, motifs de consultations antérieures. [28]

- Préciser l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les vaccinations, les antécédents pathologiques et les traitements reçus.
- Chercher une infection récente, immunodéficience, les causes de vascularites secondaires comme une infection, une prise médicamenteuse, une néoplasie ou une maladie de système.

2. Examen clinique :

L'examen clinique recherche une altération de l'état général suivi d'un examen méticuleux appareil par appareil à la recherche d'une atteinte d'organe. [28]

Il doit inclure une mesure de la pression artérielle des quatre membres et une évaluation du pouls artériel, car l'écart de pression artérielle entre les quatre membres et l'absence de pouls peuvent être des caractéristiques de la TAK, et l'hypertension artérielle est fréquente dans diverses catégories de vascularite. Un examen cutanéomuqueux minutieux peut fournir les premiers indices permettant de suspecter une vascularite, notamment un purpura palpable, un livedo reticularis, des nodules et des ulcères aphteux. Autres signes cliniques trouvés au cours de l'examen clinique peuvent orienter vers une vascularite, notamment une inflammation oculaire telle qu'une iritis ou une sclérite accompagnée de symptômes systémiques. L'examen neurologique peut révéler une neuropathie périphérique qui peut être une caractéristique de certaines vascularites telles que la PAN. [26]

Les principaux signes qui doivent faire évoquer une vascularite sont consignés dans l'Encadré 2 :

Tableau 2

Les principaux signes qui doivent faire évoquer une vascularite : [19]

• **Signes généraux :** Fièvre prolongée, amaigrissement d'installation subaiguë

• **Atteinte (poly) viscérale :**

- Myalgies et fatigabilité musculaire	- Arthralgies et polyarthrites
- Néphropathie glomérulaire	- Hypertension artérielle rénovasculaire
- Infiltrats pulmonaires	
- Manifestations neurologiques (accidents vasculaires, mononévrite, céphalées)	

• **Signes cutanés :**

Purpura. Nodules douloureux sur les trajets artériels. Livedo. Nécrose cutanée localisée

• **Signes d'atteinte vasculaire :**

- Abolition des pouls périphériques.	- Signes d'ischémie et de nécrose
- Douleurs sur les trajets artériels.	- Pathologie coronarienne

Lors de l'évaluation clinique d'une suspicion de vascularite systémique, une évaluation structurée de plusieurs organes doit être effectuée. [29]

3. Les explorations paracliniques :

Lorsque qu'une vascularite est suspectée, le bilan général pour le diagnostic d'un syndrome vasculitique spécifique doit inclure l'histologie tissulaire, l'imagerie et la détermination du profil ANCA.

4. Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels sont larges, autres explorations paracliniques peuvent être demandées pour différencier la vascularite des autres diagnostics différentiels.

*Principales vascularites
de l'enfant : L'artérite
de Takayasu (TAK)*

IX. PRINCIPALES VASCULARITES DE L'ENFANT :

L'artérite de Takayasu (TAK)

L'artérite de Takayasu (TAK) est une vascularite chronique, granulomateuse, rare de l'aorte et de ses branches.[30] Il s'agit principalement d'une maladie des jeunes femmes en âge de procréer, dans les deuxième et troisième décennies de la vie, mais la TAK survient aussi chez les enfants et même chez les nourrissons. Le plus jeune cas présenté dans la littérature est celui d'un nouveau-né de 27 jours atteint d'aortite nécrosante aiguë.[31] La période d'âge entre 15 et 19 ans est l'une des périodes de pic d'incidence.[32] [33]

Elle est la seule vascularite des gros vaisseaux dans la nouvelle classification de l'EULAR/PRES des vascularites pédiatriques [34] et c'est la troisième maladie vasculaire la plus courante chez les enfants.[35]

Bien que l'étiologie ne soit pas connue, divers stimuli de développement de la TAK ont été suggérés. Ils incluent des associations avec la tuberculose, un déclencheur auto-immun et un lien génétique avec un antigène leucocytaire humain.[33]

Sur le plan histopathologique, il s'agit de panartérite, caractérisée par une inflammation granulomateuse transmurale de l'aorte et de ses branches directes, à leurs origines. L'inflammation aboutit à un remodelage vasculaire qui conduit à une sténose luminale chez la majorité des patients et à une dilatation anévrysmale chez quelques-uns, avec la morbidité et mortalité résultantes.[35][36]

En raison des symptômes non spécifiques pendant la phase aiguë de la maladie et de la rareté des biomarqueurs validés pour évaluer son activité et ses lésions, le diagnostic de la TAK reste un défi pour les cliniciens, expliquant la rareté des données mondiales, le retard du diagnostic et le nombre d'enfants présentant des complications, qui deviennent irréversibles une fois installées.[37]

La TAK doit être prise en charge dans un centre expert en raison de la rareté de la maladie, la disponibilité limitée de l'imagerie spécialisée, de la chirurgie vasculaire spécialisée et la difficulté associée au traitement de cette condition.[38]

1. Epidémiologie :

Environ 5% des patients atteints de TAK sont des enfants et des adolescents. L'incidence de la TAK dans la population pédiatrique a été estimée entre 1,2 et 2,6 millions par an.[39]

Elle a été diagnostiquée dans le monde entier.[33] C'est une maladie rare qui peut affecter des personnes de toute origine ethnique, mais sa prévalence est relativement élevée en Asie du Sud-Est, au Japon, en Corée et en Chine [32] et c'est la cause la plus fréquente d'hypertension réno-vasculaire chez les enfants asiatiques.[37]

Elle peut être observée chez les enfants à tout âge, de la petite enfance à la fin de l'adolescence.[40] La période d'âge entre 15 à 19 ans est l'une des périodes de pic d'incidence .[32]

Les séries sur la TAK infantile ont montré différents ratios filles/garçons: 6,9: 1 au Mexique, 4,3:1 en Corée, 3,2:1 aux États-Unis, 2,8:1 en Turquie, 1,9 :1 en Inde, 1,7:1 en Afrique du Sud.[41]

Des différences ethniques dans le mode d'implication de l'aorte sont rapportées.[37]

2. Etiopathologie- Physiopathologie :

L'étiologie de la TAK est inconnue ; cependant, il a été admis que le processus inflammatoire commence au niveau du vaso vasorum dans l'adventice. Les lymphocytes T et les macrophages envahissent la limitante externe de la média, progressant du côté adventiciel vers le côté intimal du vaisseau. Il en résulte un épaissement de l'intima secondaire aux dépôts de mucopolysaccharides, de cellules musculaires lisses et de fibroblastes. Les fibres élastiques sont remplacées par de la fibrose, ce qui entraîne un épaissement des trois couches. Le processus chronique entraîne la sténose des vaisseaux, leur occlusion et la formation d'anévrismes.

Des mécanismes auto-immuns contrôlés par les gènes d'HLA et du CMH semblent accélérer l'inflammation chronique, ce qui favorise les changements athérosclérotiques dans l'intima.[42]

L'infection, en particulier la tuberculose, a été impliquée dans la pathogenèse de la TAK.

L'expression de la protéine de choc thermique de 65 kDa et des HLA de première et deuxième classes est accrue dans les lésions de TAK, ce qui soutient le rôle pathogène des lymphocytes T CD4 et CD8.[30] HLA-B*52 est la région HLA la plus significativement associée à la maladie chez les patients japonais et cela a également été confirmé dans des cas en autres pays asiatiques. Cet allèle est particulièrement associé à une incidence plus élevée d'anomalies de la paroi du ventricule gauche, de régurgitation aortique et à un début de maladie plus précoce. [42]

3. Critères de classification :

Tableau 3. Critères finaux EULAR / PRINTO / PRES (avec glossaire) de la TAK.[24]

Critère	Glossaire	Sensibilité	Spécificité
1. Anomalie angiographique (critère obligatoire)	Angiographie (conventionnelle, CT ou IRM) de l'aorte ou de ses branches principales et artères pulmonaires présentant un anévrisme/une dilatation, un rétrécissement, une occlusion ou paroi artérielle épaissie non due à une dysplasie fibromusculaire ou à des causes similaires; changements généralement focaux ou segmentaires	100	99.9
2. Diminution de pouls ou claudication	Pouls artériel(s) périphérique(s) perdu / diminué / inégal. Claudication : douleur musculaire focale induite par une activité physique.	74.7	99.1
3. Asymétrie tensionnelle	Asymétrie tensionnelle systolique des quatres membres, PAS > 10 mmHg de différence dans n'importe quel membre.	63.5	99.6
4. Bruits	Souffles audibles ou frémissements palpables sur les grosses artères	58.8	99.8
5. Hypertension artérielle	TA systolique / diastolique supérieure au 95e centile pour la taille	63.2	90.5
6. Réactif de phase aiguë	Vitesse de sédimentation de l'érythrocyte > 20 mm à la première heure ou CRP élevée (selon le laboratoire local)	95.0	14.1

D'après la définition de la classification de la TAK selon l'EULAR/PRINTO/PRES, Ankara 2008 :

Il faut des anomalies angiographiques de l'aorte ou de ses branches principales et des artères pulmonaires montrant un anévrisme/dilatation (critère obligatoire) plus un des cinq critères précédents.

4. Diagnostic positif :

4-1 Diagnostic clinique :

Les manifestations cliniques de la TAK sont différentes selon le stade d'évolution de la maladie. [30]

La maladie évolue classiquement selon deux phases, La première, dite « pré occlusive » et la seconde, dite « occlusive » séparées d'une période asymptomatique.[43]

- Au cours de la phase précoce, inflammatoire active, les symptômes systémiques non spécifiques prédominent pendant des semaines ou des mois, mais ils sont souvent négligés ou considérés comme signe de maladies aiguës plus courantes. Au cours de cette phase, l'évolution de la maladie peut suivre un mode de rémission/rechute, ce qui rend le diagnostic difficile. La maladie récurrente survient souvent dans de nouveaux territoires artériels, avec pour conséquence la coexistence de lésions actives et inactives (séquelles).[41]

- La phase tardive, chronique (le stade «sans pouls») est caractérisée par une ischémie et des symptômes secondaires à l'occlusion artérielle. Il est estimé qu'un tiers des enfants se présentent dans cette phase fibrotique/sténotique, tardive de la maladie. Il s'agit de conception erronée de considérer cette phase comme stade "inactif" de la maladie, car la sténose progressive peut être la conséquence d'une activité vasculitique persistante mais de faible niveau, sans preuve de marqueurs biologiques conventionnels de l'inflammation systémique tels qu'une CRP ou une VS élevée.[38]

Ce dogme est néanmoins remis en question par la proportion importante de patients ayant d'emblée des signes généraux et des manifestations vasculaires ischémiques.[43]

Le délai moyen entre les symptômes et le diagnostic final est de 19 mois, presque quatre fois plus que les adultes.[39]

4.1.1 Manifestations générales :

Elles sont plus fréquentes dans la TAK pédiatrique par rapport à celle de l'adulte, surtout au début de la maladie et incluent l'hypertension chez la majorité des patients.

L'HTA inaugurale est le mode de révélation le plus fréquent chez l'enfant[43], et par ordre décroissant de fréquence : céphalée (31%), fièvre (29%), dyspnée (23%), perte de poids (22%), des vomissements (20%) et des manifestations musculo-squelettiques (myalgie, arthralgie ou arthrite; 14%). Cependant, ces symptômes non spécifiques sont rarement invalidants.

4.1.2 Manifestations spécifiques d'organe :

- **Manifestations cutanées :**

Les signes cutanés présents dans la TAK sont peu fréquents et sont habituellement la conséquence des occlusions artérielles.[44] Parmi les manifestations cutanées décrites, le pyoderma gangrenosum et l'érythème noueux, bien que rarement observés chez les patients atteints de TAK, sont des manifestations bien connues et sont également décrites dans la TAK juvénile.[45]

Le PG est une dermatose inflammatoire neutrophilique, réactionnelle, non infectieuse et non tumorale, pouvant être bénigne et localisée à la peau, ou multisystémique avec mise en jeu du pronostic vital. Cliniquement, il débute par l'apparition de pustules stériles progressant rapidement vers des ulcères très douloureux de profondeur et de taille variables, aux bords bleutés ou violacés mal définis, entourés d'un érythème. Le PG malin est une variante ulcéreuse rare à évolution rapide, qui touche la région de la tête et du cou.

L'EN, forme particulière de panniculite (inflammation de la couche graisseuse sous-cutanée) est caractérisée par des nodules douloureux sous la peau, qui apparaissent en général au niveau pré-tibial et ressemblent à des ecchymoses et contusions évoluant progressivement du rose au rouge ou violet, puis au brun bleuté.



Fig. 7: **A.** Atteinte diffuse de tout le corps avec des lésions de type PG malin révélant une TAK chez une fille de 7ans.[46] **(B),** Vues rapprochées révélant deux ulcères à bords amincis avec un érythème périphérique et une grande pustule entourée d'un halo érythémateux. **(C),** Lésions sur le visage. À noter l'oreille en chou-fleur et la déformation du nez en selle. **(D),** les caractéristiques histopathologiques du bord d'un ulcère ont révélé de grandes collections neutrophiles sous-épidermiques atteignant le derme profond et aucun signe de vascularite leucocytoclasique franche. (Coloration à l'hématoxyline-éosine ; grossissement original :3100.) D'autres lésions cutanées peu fréquentes sont décrites telles que des nodules, éruptions cutanées, lymphadénopathie, purpura, œdème sous-cutané, phénomène de Raynaud.[47]

Autres manifestations cliniques :

- **Manifestations cardiovasculaires**
- **Manifestations neurologiques**
- **Manifestations gastro-intestinales**
- **Manifestations pulmonaires**

4-2 Diagnostic paraclinique :

a- Bilan biologique :

Il n'existe aucun test biologique spécifique de la TAK ou de biomarqueurs de l'activité de la maladie validés et disponibles. Les anomalies observées lors des examens de routine ne sont que le reflet du syndrome inflammatoire sous-jacent.[43] [41]

Environ un tiers des patients n'ont pas de marqueurs inflammatoires élevés à la présentation. Les réactifs de la phase aiguë, tels que la VS et la CRP, sont utilisés pour surveiller l'évolution de la maladie, bien qu'ils ne soient corrélés à l'activité de la maladie que chez une proportion de patients. Leur élévation pendant la maladie active peut avertir de la TAK chez les patients présentant des symptômes non spécifiques avant qu'ils ne disparaissent.[40] Les taux de CRP, en revanche, ont été associés à des complications thrombotiques.[41]

Les AAN et les facteurs rhumatoïdes sont parfois positifs mais toujours à taux faibles. La recherche d'ANCA est négative. La réalisation d'un typage HLA ne présente aucun intérêt diagnostique.[43]

Des AACE ont été trouvés chez des patients atteints de TAK, même si leur rôle pathogène n'est pas clair.[30]

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) -2, -3 et -9 sont des protéases, rapportées par un groupe japonais comme étant utiles dans l'évaluation de l'activité de la maladie et dans le suivi des patients. L'interleukine-6 (IL-6) dans le sérum, regulated upon activation normal T expressed and secreted (RANTES), les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM) et la pentraxine-3 (PTX-3) sont d'autres biomarqueurs, qui ont été décrits comme étant bien corrélés à l'activité de la maladie. [37]

Dernièrement, une augmentation du nombre de cellules CD8 avec inversion du rapport CD4:CD8 des cellules T est considérée comme un marqueur important de l'activité de la maladie.[42]

b- Les examens d'imagerie :

D'après les recommandations consensuelles européennes pour le diagnostic des vascularites pédiatriques rares - l'initiative SHARE :[29]

✓ IRM / ARM et Angio-scanner :

L'ARM et l'angio-scanner sont de valeur égale pour l'imagerie de la lumière du vaisseau, mais l'ARM est préférable chez les enfants pour minimiser l'exposition aux

radiations. L'IRM/ARM fournit également des informations sur l'épaisseur de la paroi artérielle, l'œdème et le rehaussement tardif au gadolinium (ces deux derniers indiquent généralement une maladie active).

✓ **Échographie Doppler :**

L'échographie Doppler est utile pour l'imagerie des carotides et des artères rénales, mais ne peut pas couvrir les artères plus profondes et généralement pas la totalité de l'aorte.

✓ **TEP scan and TEP-IRM :**

Le TEP scan est utile pour la détection de la vascularite active des gros vaisseaux si elle est positive, mais un test négatif n'exclut pas définitivement la maladie active. Il ne peut pas être couramment utilisé pour la surveillance continue de l'activité de la maladie, car la dose de rayonnement est très haute. La TEP-IRM est un développement plus récent et elle est préférable lorsqu'elle est disponible.

✓ **Artériographie numérisée par soustraction (cathéter angiographie) :**

Elle reste la référence absolue « Gold standard » pour obtenir des images de la lumière du vaisseau. Elle reste particulièrement importante lorsque l'on considère des vaisseaux plus petits (<5 mm, y compris les coronaires) et pour le bilan des procédures de revascularisation telle que l'angioplastie.

Options d'imagerie supplémentaires de la TAK :

✓ **Imagerie du cœur et de l'aorte :**

Il est important de toujours évaluer le cœur ainsi que l'aorte et ses grandes branches, à la recherche spécifique de : régurgitation aortique, hypertrophie ventriculaire secondaire à l'hypertension, une myocardite et une atteinte des coronaires. L'échocardiographie doit être la technique d'imagerie cardiaque de première intention, suivie par IRM cardiaque (bonne pour la détection de la myocardite).

✓ **Imagerie cérébrale :**

Il faut penser à l'imagerie cérébrale dans tous les cas. Les changements parenchymateux à l'IRM peuvent suggérer une ischémie; L'ARM cérébrale est importante pour identifier la vascularite cérébrale.

c- Caractéristiques histopathologiques :

L'examen histologique ne peut être systématique, du fait du siège de l'atteinte vasculaire, mais peut être pratiqué en cas de geste nécessaire pour une revascularisation artérielle.[48]

Il s'agit d'une panartérite giganto-cellulaire à prédominance médio-adventitielle.[48] À l'histologie, les lésions peuvent être actives, chroniques ou cicatrisées. Le site initial de l'inflammation se situe autour de la vasa vasorum et à la jonction médio-adventicielle. Il y a un œdème et une infiltration de cellules mononucléaires (lymphocytes CD4 et CD8, plasmocytes et macrophages) dans les tiers externes de la média et de l'adventice. Une réaction granulomateuse à cellules géantes (Fig. 8a) peut être présente.

La fragmentation des fibres élastiques avec "élastophagie" est proéminente. Une inflammation rapide ou plus grave entraîne une perte de cellules musculaires lisses, un affaiblissement de la média, une dilatation vasculaire, voire la formation d'anévrismes. On observe une fibrose réactionnelle et un épaissement de l'intima.

Dans la phase chronique (Fig. 8b, 8c), il y a un infiltrat inflammatoire mononucléaire parcellaire avec une cicatrisation et une vascularisation de la média, tandis que la phase de cicatrisation (Fig. 9) ne montre que de la fibrose dans toutes les couches ; ces deux phases sont souvent observées.[34]

Figure 8

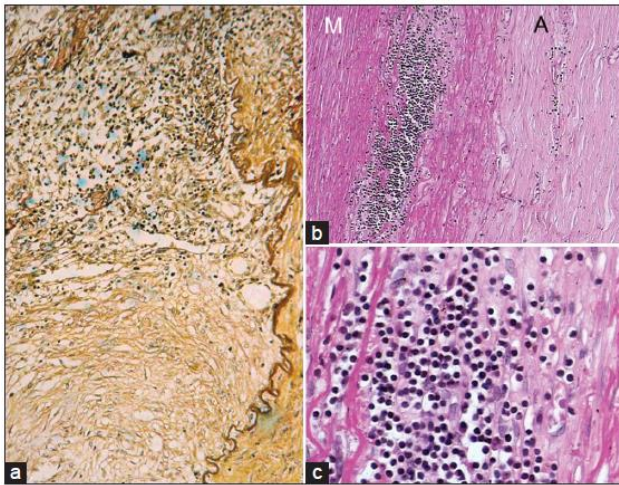


Figure 9

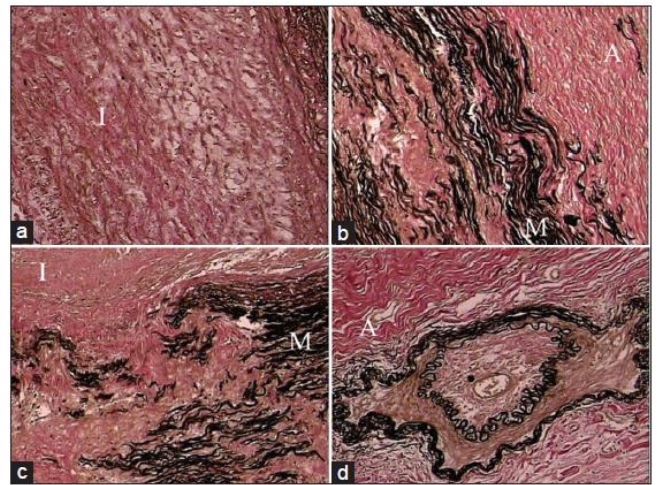


Fig. 8: (a) Phase active de la TAK dans l'aorte thoracique descendante montrant une inflammation granulomateuse à la jonction médio-adventicielle de l'aorte détruisant la structure d'une artère intercostale; (b) Phase chronique de la TAK dans l'aorte thoracique descendante montrant la média (M) au tiers externe avec des amas de cellules mononucléaires. (A) Fibrose marquée de l'adventice (H.E., $\times 250$). (c) Les cellules sont des lymphocytes, et quelques plasmocytes et histiocytes (H.E., $\times 250$). [34]

Fig. 9: Phase de cicatrisation de la TAK dans l'aorte thoracique descendante: (a) Épaississement fibrocellulaire lâche de l'intima (I); (b) zone de jonction entre l'intima (I) et la media (M) montrant la destruction de la lamelle élastique/muscle lisse avec une fibrose de remplacement; (c) des caractéristiques similaires sont également observées vers le tiers externe de la média (M) et de l'adventice (A); (d) adventice fibrotique (A) montrant une endartérite oblitérante d'une branche (coloration de van Gieson pour les fibres élastiques $\times 250$). [34]

4-3 Recommendations diagnostic :

D'après les recommandations consensuelles européennes pour le diagnostic des vascularites pédiatriques rares - l'initiative SHARE : [29]

- D'autres tests qui peuvent être nécessaires pour exclure des causes mimant la TAK, ou pour la surveillance de la maladie comprennent des mesures de la pression artérielle centrale (en cas de sténose artérielle périphérique importante), les sérologies de la syphilis, biopsie artérielle ciblée, dépistage de la tuberculose.

- La mesure de la tension artérielle aux quatre membres doit être effectuée régulièrement.
- La surveillance des lésions des organes terminaux devrait inclure une évaluation ophtalmologique formelle, échocardiographie et ECG chez tous les patients atteints d'une artérite de TAK.

4-4 Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de la TAK chez les enfants continue d'être difficile en raison de plusieurs facteurs et un vaste éventail de diagnostics différentiels, comprenant :[37]

- **Infections :**
 - Septicémie ou endocardite
 - Tuberculose
 - Virus de l'immunodéficience humaine
 - Brucellose
- **Vascularites Inflammatoires :**
 - MK
 - PAN
 - GPA
 - Syndrome de Cogan
- **Maladies Auto-immunes :**
 - RAA
 - Le LES
 - Sarcôïdose
- **Vasculopathies Non inflammatoires :**
 - Syndrome de William
 - Coarctation congénitale de l'aorte
 - Ehlers – Danlos type IV
 - Syndrome de Marfan
 - Neurofibromatose - type I

- **Autres :**

- Post-radiothérapie
- Anévrismes cérébraux
- Maladies liées à l'immunoglobuline
- Ergotisme

5. Prise en charge thérapeutique :

L'approche thérapeutique générale est celle de l'induction de la rémission (corticostéroïde à forte dose associé à un autre immunosuppresseur), suivie d'un traitement d'entretien (corticostéroïde à faible dose associé à un agent immunosuppresseur d'entretien, généralement le MTX), ou l'instauration d'un traitement de deuxième ligne en cas d'échec de l'induction.

Les corticostéroïdes sont le pilier du traitement de première intention. De plus le MTX, l'AZA, le MMF et le CP ont été utilisés chez les enfants comme agents de première ou de deuxième intention.[38]

L'utilisation d'agents biologiques s'est progressivement répandue. Les inhibiteurs du TNF (TNFi; étanercept, et en particulier les anticorps monoclonaux anti-TNF, l'adalimumab et l'infliximab), l'inhibiteur de l'IL-6, le tocilizumab (TCZ) et les stratégies dirigées contre les cellules B telle que le RTX, anticorps monoclonal anti-CD20, sont de plus en plus utilisés dans le traitement de la TAK chez les enfants. Les rapports ont montré une réduction de l'activité de la maladie ou même une rémission chez la plupart des patients qui sont réfractaires à d'autres traitements ou résistants/dépendants aux stéroïdes.

La chirurgie vasculaire a un rôle complémentaire pertinent dans la prise en charge ; elle peut réduire la mortalité et améliorer le pronostic à long terme. Selon différentes séries, au moins un tiers des enfants atteints de TAK nécessiteront des interventions chirurgicales. Les lésions vasculaires sténotiques ou obstructives irréversibles avec impact hémodynamique nécessitent des procédures de revascularisation, qui doivent être effectuées pendant les phases de repos de la maladie, dans des centres spécialisés.[41]

6. Evolution-Pronostic :

Au cours de la dernière décennie, le pronostic de la TAK s'est amélioré, grâce à une meilleure sensibilisation des cliniciens, le développement d'outils d'imagerie diagnostique non invasive et d'une nouvelle génération de médicaments immunosuppresseurs et d'agents biologiques, ainsi que les progrès de la technologie chirurgicale et des soins péri-opératoires et le traitement endovasculaire, qui est de plus en plus une option moins invasive.

Cependant, malgré ces progrès, la prise en charge de la TAK de l'enfant reste un défi car le diagnostic est encore souvent tardif[42] et la morbidité due aux complications telles que la dissection artérielle, la rupture aortique, l'hypertension incontrôlable, la cardiomyopathie, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance rénale et l'infection[41] et les complications secondaires dues aux traitements stéroïdiens et immunosuppresseurs à long terme restent préoccupantes.[40]

Le taux de mortalité varie entre 7 et 35% selon les différentes séries.[41] Le pronostic dépend de l'étendue de l'atteinte artérielle et des lésions organiques au moment de la présentation, de l'âge du patient au début de la maladie (les enfants de moins de cinq ans ont un plus mauvais pronostic) et de la sévérité de l'hypertension.[38]

La périartérite noueuse
(PAN)

La périartérite noueuse (PAN)

La périartérite noueuse (PAN) est une vascularite nécrosante systémique primaire rare qui cible principalement les artères de taille moyenne,[49] entraînant la formation de microanévrismes qui sont ressentis comme des nodules artériels d'où le nom de polyartérite noueuse,[50] des ruptures des anévrismes avec hémorragies, thromboses et par conséquent ischémies des organes ou infarctus.[51]

C'est la vascularite la plus fréquente chez les enfants, après la VlgA et la MK, [52] et tend à être plus fréquente chez les personnes d'origine asiatique.[51] Elle n'est pas associée aux ANCA.[52]

Définition de la classification de la PAN de l'enfance selon EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 :[24] Anomalies histopathologiques ou angiographiques (obligatoire) plus l'un des cinq critères suivants :

- Atteinte cutanée
- Myalgie/sensibilité musculaire
- Hypertension artérielle
- Neuropathie périphérique
- Atteinte rénale

La PAN est à l'origine d'une variété de symptômes, y compris des symptômes généraux, cutanés, rénaux, gastro-intestinaux et neurologiques. En particulier, les lésions cutanées sont caractérisées par de multiples papules cireuses fermes, des nodules sous-cutanés, un livedo reticularis, des ulcères et une gangrène qui sont observées chez 25 à 60 % des patients atteints de PAN.[51] La PAN a tendance à épargner les glomérules du rein et les poumons.[53]

La mortalité de la PAN est faible (environ 4 %) et son évolution peut être soit vers une rémission totale ou par rechute-rémission.[52] Le diagnostic et le traitement précoces sont nécessaires pour prévenir des lésions organiques graves ou le décès.[54]

1. Épidémiologie :

Le PAN est la troisième vascularite la plus fréquente chez l'enfant après la VlgA et la MK avec une incidence de $<1/100\ 000$. [53]

La PAN de l'enfance semble avoir une distribution mondiale, [55] mais tend à être plus fréquente chez les personnes d'origine asiatique. [51] Il existe très peu de données épidémiologiques sur la PAN pédiatrique. [52] La majorité des cas se présentent au milieu de l'enfance, bien qu'avec un large spectre d'âges touchés. [55] Le pic de la maladie se situe autour de 9-10 ans, et les deux sexes sont également touchés. [52]

2. Etiopathogénie :

L'immunopathogénèse à l'origine des lésions vasculaires de la PAN est probablement hétérogène. [55]

Un certain nombre de déclenchants infectieux ont été impliqués, tels que les hépatites virales B et C et l'infection streptococcique du groupe A. [56] Des maladies de type PAN ont également été signalées en association avec des cancers et des hémopathies malignes. Toutefois, les associations entre la PAN et ces infections ou d'autres affections sont rares pendant l'enfance. [55]

L'infection à SGA, le plus souvent sous forme de pharyngite streptococcique, a été mise en cause en tant que facteur favorisant la survenue de la PAN infantile. Elle peut précéder le diagnostic de PAN jusqu'à 3 mois. [57] D'autre part, le virus de l'hépatite B a été associé à la PAN; cependant, cette association a presque disparu avec les protocoles récents de vaccination chez les enfants. [55]

Dans la classification des vascularites pédiatriques, la PAN associée à l'hépatite B fait partie des

vascularites secondaires aux infections, car il existe une association évidente avec ce virus. [55] et [23]

L'apparition de la PAN après ces deux infections suggère qu'il pourrait s'agir d'une réponse auto-immune post-infectieuse à ces agents chez une personne prédisposée.[51]

En termes de mécanismes pathogènes, les processus immunologiques impliqués comprennent des molécules d'adhésion cellulaire, des cytokines, des facteurs de croissance, des chimiokines, des neutrophiles et des lymphocytes T et B. Les études immunohistochimiques réalisées sur des biopsies des vaisseaux périneuraux et musculaires ont montré que les infiltrats inflammatoires sont principalement constitués de macrophages et de lymphocytes T, en particulier du sous-ensemble CD8+. L'inflammation nécrosante fibrinoïde des petits et moyens vaisseaux est une caractéristique du PAN, elle est composée de neutrophiles au départ et est ensuite prédominée par les macrophages et les lymphocytes. Cette inflammation et la nécrose fibrinoïde transmurale entraînent des pseudoanévrismes. Les courants provoqués par les anévrismes entraînent la formation de thrombus.

La cicatrisation de la paroi du vaisseau se fait par prolifération de fibroblastes qui entraînent un épaississement de la paroi et produisent des zones de sténose ou d'occlusion qui sont à l'origine des multiples petits infarctus observés dans cette maladie.[50]

Récemment, une association de la PAN infantile avec des mutations du gène de la FMF a été démontrée chez des enfants turcs. De plus, il existe des rapports sur la présence de PAN chez les frères et soeurs au sein des familles, ce qui pourrait renforcer l'hypothèse génétique. Notamment, des mutations dans le gène codant pour l'adénosine désaminase 2 (ADA2).[55]

3. Critères de classification :

Tableau 4: Critères finaux EULAR/PRINTO/PRES (avec glossaire) et définition de la classification de la PANC : [24]

Critère	Glossaire
Une maladie inflammatoire systémique caractérisée par :	
Histopathologie	Des signes de vascularite nécrosante des artères de moyen ou petit calibre
Anomalies angiographiques	Angiographie montrant un anévrysme, des sténoses ou une occlusion d'une artère de moyen ou petit calibre, non due à une dysplasie fibromusculaire, ou à d'autres causes non inflammatoires. L'angiographie conventionnelle est la modalité d'imagerie préférée. (L'histopathologie ou l'angiographie sont des critères obligatoires) + 1 des 5 critères suivants :
1. Implication de la peau	- Livedo reticularis : motif réticulaire violacé généralement réparti de façon irrégulière autour des lobules graisseux sous-cutanés, souvent plus proéminent avec le refroidissement - Nodules cutanés : nodules sous-cutanés sensibles - Infarctus cutanés superficiels : les ulcères cutanés superficiels (impliquant la peau et le tissu sous-cutané) ou d'autres changements ischémiques mineurs (infarctus du lit de l'ongle, hémorragies linéaires, nécrose de la pulpe digitale) - Infarctus cutanés profonds : des ulcères cutanés profonds (impliquant le tissu sous-cutané profond et structures sous-jacentes), nécrose/gangrène de la phalange digitale ou d'autres tissus périphériques (nez et oreilles)
2. Myalgie ou sensibilité musculaire	Douleur ou sensibilité musculaire
3. HTA	Pression artérielle systolique/diastolique supérieure au 95e centile pour la taille
4. Neuropathie périphérique	- Neuropathie périphérique sensorielle : neuropathie entraînant une perte sensorielle de distribution de gants ou de bas de contention. - Mononévrite multiplexe motrice, Névrite du nerf périphérique nommé, seulement s'il y a une participation motrice
5. Implication rénale	- Protéinurie >0,3 g/24 h ou un rapport d'albumine/créatinine urinaire >30 mmol/mg sur un échantillon donné des urines du matin - Hématurie ou cylindres de globules rouges : >5 globules rouges/fort grossissement au microscope) ou des cylindres de globules rouges dans le sédiment urinaire ou ≥2+ sur la bandelette urinaire. - Insuffisance rénale : DFG mesuré ou calculé (formule de Schwartz) <50% normal

4. Diagnostic positif :

4-1- Diagnostic clinique :

La PAN est considérée comme un diagnostic d'exclusion. Caractérisée par son implication multisystémique,[52] avec des symptômes qui peuvent être non spécifiques, subaigus,[54] et fréquents dans d'autres conditions pathologiques (infection, malignité, etc.), elle nécessite un indice de suspicion élevé et représente un véritable défi diagnostique pour les cliniciens.[52]

La présentation clinique est variable mais reflète généralement la répartition des vaisseaux enflammés. Des symptômes constitutionnels à type de fièvre, fatigue et perte de poids sont présents chez la plupart des enfants au début de la maladie [51] [50] La fièvre est le symptôme constitutionnel le plus courant de la PAN de l'enfance.[49]

La nature non spécifique de ces plaintes entraîne souvent un retard de diagnostic jusqu'à ce que des caractéristiques plus spécifiques se développent. [50] La peau, le système musculo-squelettique, les reins et le tractus gastro-intestinal sont les systèmes organiques les plus touchés, tandis que les manifestations cardiaques, neurologiques et respiratoires sont moins fréquentes. [58]

Un examen clinique approfondi de toute découverte systémique ou cutanée est nécessaire pour assurer un diagnostic précoce[51] et prévenir des lésions organiques graves ou la mort. [54]

Dans une grande série pédiatrique comprenant 69 enfants atteints de PAN systémique, les caractéristiques par système d'organes étaient les suivantes : atteinte cutanée chez 61(88%), fièvre chez 60(87%), myalgie chez 57(83%), arthralgie/arthrite chez 52(75%), fatigue chez 43(62%), perte de poids chez 44(64%), atteinte rénale chez 13(19%), HTA chez 11(16%), atteinte gastro-intestinale sévère chez 7(10%), atteinte du SNC chez 7(10%) et neuropathie périphérique chez 3(4%) patients.[58]

- **Les manifestations dermatologiques :**

Les manifestations cutanées les plus fréquentes sont des nodules cutanés ou sous-cutanés douloureux, sensibles et fixes, recouvrant les artères touchées, [55] [52] généralement sur la partie inférieure des jambes, mais ils peuvent être localisés plus proximale sur les cuisses et les bras. [59]

Les nodules ont un diamètre de 1 à 5 cm et peuvent se regrouper pour former des plaques plus grandes. Les lésions peuvent s'ulcérer et guérir avec cicatrices d'atrophie blanche. [59]



Fig. 10: Nodule sous-cutané dans la PAN. [11]



Fig. 11: Des nodules sous-cutanés douloureux et des lésions érythémato-violacées dans les faces d'extension des membres supérieurs et inférieurs chez Une fillette de 4 ans atteinte de PAN.[60]

Le livedo réticulé ou « livido reticularis » est également un trait caractéristique, il s'agit d'un motif de peau réticulaire ou tacheté, sous forme de mailles de filet de couleur violette, rouge ou bleue persistante, qui devient plus proéminent avec le refroidissement, [49] essentiellement sur le tronc, les bras ou les jambes.[52]



Fig. 12: Livedo reticularis avec zones papulonécrotiques dans la PAN. [61]

D'autres manifestations cutanées sont possibles: rashes purpuriques, ulcérations, œdèmes des extrémités, infarctus cutanés, infarctus du lit unguéal, hémorragies linéaires, phénomène de Raynaud, ischémie et gangrène digitale, nécrose et/ou gangrène de la phalange distale et/ou d'autres tissus périphériques (nez et oreilles). [49][51] [59]

Les ulcérations cutanées sur la partie inférieure des jambes sont d'avantage associées à la neuropathie. [59]

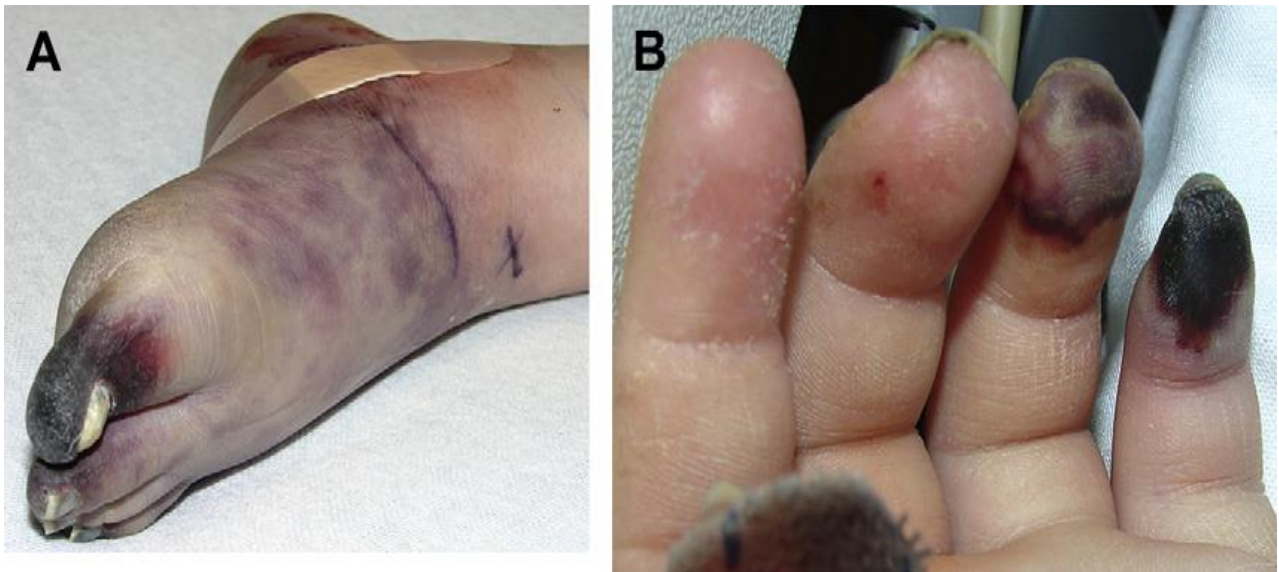


Fig. 13: Nécroses digitales des orteils (A) et des doigts (B) dans le cadre de PAN. [4]



Fig. 14: Éruption ulcéraire étendue avant l'éтанercept (A) et en voie de résolution après le traitement à l'éтанercept(B), chez un nourrisson de 14 mois atteint de PAN. [62]



Fig. 16: Lésions vasculitiques nécrosantes du pavillon de l'oreille dans la PAN. [10]



Fig. 15: Photographie clinique d'un enfant atteint de PAN montrant un ulcère nécrotique de la langue. [217]

Autres manifestations cliniques :

- **Manifestations musculo-squelettiques**
- **Attente des vaisseaux rénaux**
- **Manifestations neurologiques**
- **Manifestations gastro-intestinales**
- **Autres manifestations plus rares**

4-2- Diagnostic paraclinique :

a- Les examens histologiques :

Une **biopsie tissulaire ciblée** (cutanée profonde) doit être effectuée chez les patients suspectés d'être atteints de PAN. [29] Les modifications histopathologiques caractéristiques sont la nécrose fibrinoïde des parois des moyennes ou petites artères avec une réponse

inflammatoire marquée à l'intérieur ou autour de la paroi du vaisseau. Les lésions ont tendance à être focales et segmentaires. Il peut y avoir une thrombose et une nécrose fibrinoïde en association avec une vascularite nécrosante.

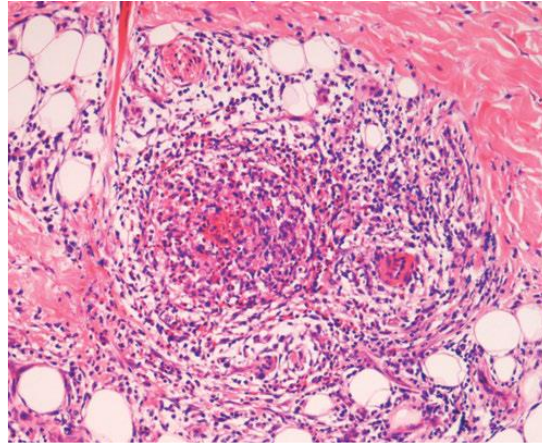


Fig. 17: Biopsie cutanée montrant une nécrose fibrinoïde des vaisseaux sanguins dans la PAN. [11]

Les artères de tout système organique peuvent être touchées. Les biopsies du muscle, du nerf sural, du rein, du foie, des testicules ou du tractus gastro-intestinal peuvent fournir la lésion diagnostique. [55] En raison du risque hémorragique des anévrysmes,[53] la biopsie rénale percutanée n'est pas indiquée.

En raison de la nature inégale de la maladie, l'absence de changements histopathologiques caractéristiques sur la biopsie tissulaire n'exclut pas le diagnostic de PAN.

b- Les examens biologiques :

Les tests de laboratoire ne sont pas spécifiques ; pendant l'activité de la maladie, il peut y avoir une leucocytose, une thrombocytose,[52] ainsi que des niveaux de VS et de CRP élevés. [55] Les auto-anticorps sont généralement négatifs, y compris les ANCA.[52]

Récemment, on s'est également intéressé à la mesure des microparticules endothéliales circulantes et des cellules endothéliales circulantes en tant que marqueurs des lésions inflammatoires endothéliales dans la PAN et d'autres vascularites, ainsi que des cellules

endothéliales progénitrices circulantes qui pourraient indiquer la présence d'une réparation endothéliale. [55]

Des anomalies urinaires comme la protéinurie et l'hématurie, indiquent une atteinte rénale et sont observées chez environ un tiers des patients. [50]

Un taux élevé d'enzymes hépatiques peut suggérer une infection par l'hépatite B ou C. Des tests sérologiques de l'hépatite doivent être effectués chez tous les patients. [51]

c- Les examens radiologiques :

Les enfants atteints de PAN manifestent un spectre de changements angiographiques anévrysmiques et non anévrysmiques reflétant la vascularite nécrosante des artères rénales, cœliaques, mésentériques ou d'autres parties du corps. [55] [54]

Les critères de classification pédiatrique de l'EULAR/PRINTO/PRES révisés en 2010 pour la PAN impliquent la détection d'anomalies angiographiques. [54]

- **L'angiographie de soustraction numérique (DSA) par cathéter** est la procédure d'imagerie la plus utile pour le diagnostic de PAN. Cependant, elle peut être normale aux premiers stades de la maladie ou après un traitement par CS; cela n'exclut pas le diagnostic de PAN.[29]

Les lésions artériographiques typiques sont des microanévrismes artériels sacculaires ou fusiformes, qui coexistent généralement avec des lésions de sténose, principalement dans les branches des artères rénales, mésentériques, hépatiques et les artères cystiques. Les signes nonanévrotyques les plus fiables sont les défauts de perfusion, la présence d'artères collatérales, et le retard de vidange des petites artères rénales. Les anévrismes peuvent être petits difficiles à détecter, peu nombreux ou isolés à un seul organe. Ainsi, une étude angiographique complète de l'abdomen devrait être envisagée pour aider à détecter les anévrismes occultes.[54]

Cependant, il s'agit d'une technique invasive avec une exposition importante à de fortes doses de radiation.[52] ce qui représente un problème très important, en particulier chez les jeunes enfants. [54]

- **L'angiographie par résonance magnétique** manque de sensibilité dans le cadre de PAN.

- **L'angiographie par tomodensitométrie** : présente une exposition significative aux radiations. [53]

- **Une IRM cérébrale/Angio-IRM** est indiquée en cas de suspicion d'atteinte cérébrale. une angiographie cérébrale par cathéter peut être envisagée dans certains cas des lésions, en particulier celles de la circulation postérieure, qui peuvent manquer à l'angio-IRM.

- Une biopsie cérébrale et/ou leptoméningée peut être également envisagée en cas de suspicion d'atteinte cérébrale, dans certains cas, en discussion avec un centre expert.

- Des preuves indirectes de la présence d'une vascularite des artères de moyen calibre affectant les artères rénales peuvent être obtenues en mettant en évidence des zones inégales de diminution de l'absorption isotopique dans le parenchyme rénal, lors de **la scintigraphie rénale au DMSA**.

- **L'ECG et l'échocardiographie** peuvent être utiles pour identifier une péricardite, une insuffisance valvulaire, une myocardite ou des anomalies des artères coronaires. [29]

4-3- Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel du PAN devrait inclure les troubles autoinflammatoires monogéniques récemment décrits, tels que le DADA2 et la SAVI. [53]

• En fait, les caractéristiques angiographiques et histopathologiques du DADA2 seraient les mêmes que celles de la PAN; cependant, ces patients auront tendance à avoir des AVC, des antécédents familiaux et souvent une résistance aux traitements conventionnels.[40] Le DADA2 a maintenant été classé comme une maladie auto-inflammatoire avec des caractéristiques vasculitiques. Elle doit également être classée comme une vascularite due à une cause monogénique (connue). [53]

• **La SAVI** : est une interféronopathie auto-inflammatoire causée par des mutations fonctionnelles de TMEM173.[53]La maladie commence dès l'enfance. L'atteinte pulmonaire

interstitielle associée à une lymphadénopathie hilare ou paratrachéale est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité. Il existe une distribution typique de lésions télangiectatiques sur le nez et la joue, et des plaques atrophiques violacées sur les mains, avec un retard de croissance, une polyarthrite et myosite/atrophie musculaire. Les lésions ulcéreuses et la perte de tissu due à la vasculopathie sont caractéristiques. La tortuosité capillaire du pli de l'ongle et la perte capillaire entraînent des cicatrices des zones acrales et une perforation de la cloison nasale, des modifications dystrophiques des ongles, une résorption des phalanges distales des doigts et orteils et des doigts gangrenés. La biopsie tissulaire révèle un infiltrat neutrophile dense avec caryorrhexie dans la paroi vasculaire et dépôts de fibrine dans la lumière. [53]

- **La MPA**, est associée à une glomérulonéphrite rapidement progressive, à une atteinte pulmonaire et à une positivité des ANCA, caractéristiques rarement observées dans la PAN.

- **Les vascularites associées à des infections** secondaires à des virus comme l'hépatite B, l'hépatite C et le VIH doivent être exclues. La PAN associé au VHB est désormais considérée comme une entité distincte et elle est classée comme une vascularite secondaire. [50]

5. Conduite à tenir thérapeutique :

Le traitement de la PAN chez les enfants est basé sur des données pédiatriques rétrospectives non contrôlées publiées et des recommandations pour les patients adultes atteints de PAN. [29]

Selon les recommandations consensuelles européennes pour le traitement de la PAN pédiatrique-Initiative SHARE : Les patients atteints de la PAN systémique doivent être traités avec de fortes doses de corticostéroïdes (CS), et de CP ou de MMF par voie intraveineuse pour l'induction de la rémission, suivies d'AZA ou de MMF comme traitement d'entretien. [53]

Les CS, oraux et intraveineux, constituent le pilier du traitement de cette maladie.[50] Utilisées initialement à des doses élevées, elles sont progressivement diminuées pendant une certaine période de temps en fonction de la réponse au traitement et de la gravité des manifestations cliniques.[52]

L'utilisation du CP a conduit à une issue favorable et à l'absence de maladie résiduelle après 2 à 3 ans d'apparition de la maladie. [50]

Empiriquement, l'aspirine (2 à 5 mg/kg/jour) a également été administrée comme agent antiplaquettaire par certains cliniciens. Lorsqu'une infection streptococcique est impliquée, la pénicilline doit être administrée en plus du schéma thérapeutique d'induction de rémission. [55]

Un échange plasmatique d'appoint peut être utilisé pendant la phase d'induction du traitement dans des situations mettant la vie ou un organe en danger. [55]

L'induction de la rémission dure 3 à 6 premiers mois.[52] Puis, le traitement d'entretien doit être administré pendant 12 à 36 mois, et parfois plus, en fonction de l'évolution clinique. [29]

Les complications à court terme, telles que les infections et les effets secondaires induits par les CS, demeurent une préoccupation pour les enfants atteints de PAN recevant un traitement standard. De plus, les complications tardives associées au traitement par CP comprennent la malignité et l'infertilité à des doses élevées.[55]

Des séries de cas récentes rapportent des succès avec le MTX à faible dose, le CP, l'immunoglobuline intraveineuse et les thérapies biologiques.[51] Actuellement, aucune recommandation ferme ne peut être faite concernant le premier choix de l'agent biologique dans la PAN ; le blocage du TNF, la thérapie de déplétion des lymphocytes B ou le blocage de l'IL-6 peuvent être envisagés. [29]

L'activité de la maladie et la réponse au traitement peuvent être évaluées à l'aide du score d'activité de la vascularite pédiatrique (PVAS) qui permet de guider la prise en charge et le traitement.[55]

6. Évolution-Pronostic :

Contrairement à d'autres vascularites telles que la GPA, la PAN semble être une condition dans laquelle une rémission permanente peut être obtenue. [55]

Les enfants atteints de PAN ont une meilleure survie globale et un risque de rechute plus faible que les adultes. La mortalité globale est d'environ 1 à 4 % et le risque de rechute est d'environ 10 à 35 % dans les grandes cohortes pédiatriques PAN.[53] Il s'agit généralement d'une maladie monophasique. Moins de 10% des enfants connaissent une rechute sur une période de 5 ans. [50] Cependant, si le traitement est retardé ou inadéquat, des complications mortelles peuvent survenir. [55]

Les patients en rémission ont des caractéristiques suggérant des facteurs de risque d'athérosclérose prématurée. Ainsi, un suivi à long terme de ces enfants est nécessaire. [50]

Dans une étude, Fancini et al. ont démontré que les patients pédiatriques ayant une atteinte rénale et neurologique avaient la pire évolution.[58] Dans une autre étude menée au Royaume-Uni auprès de 69 enfants atteints de PAN, Une atteinte gastro-intestinale sévère était associée à un risque accru de rechute, tandis qu'un temps plus long pour induire une rémission et une dose cumulative accrue de CP étaient associés à un risque de rechute plus faible. [40]

*La Périartérite noueuse
cutanée (PANC)*

La périartérite noueuse cutanée infantile (PANC) a été décrite pour la première fois en 1980. [63]

La PANC désignée pour la forme cutanée limitée de la PAN [64], est une vascularite nécrosante rare affectant les artères petites à moyennes. Contrairement à son homologue systémique, les atteintes de la PANC sont limitées à la peau, les muscles, les articulations et le système nerveux périphérique sans atteinte viscérale. [65]

Elle a été défini par le groupe de consensus EULAR/PReS comme étant caractérisé par la présence de lésions nodulaires sous-cutanées, douloureuses, non purpuriques, avec ou sans livedo reticularis, sans atteinte systémique (à l'exception de la myalgie, de l'arthralgie et de l'arthrite non érosive); [50]

La PAN cutanée et systémique partagent les mêmes caractéristiques histopathologiques de l'artérite nécrosante des petits et moyens vaisseaux. [66]

Tout signe d'atteinte viscérale, soit cliniquement (SNC, pulmonaire, cardiaque, gastro-intestinal ou rénal), soit radiographiquement (angiographie anormale), soit par histologie (biopsie viscérale) est classée comme PAN systémique. Nakamura et ses collaborateurs ont proposé de restreindre davantage la définition de la PANC en ce sens, que toute atteinte extracutanée, telle que la neuropathie périphérique et les myalgies, doit être limitée à la même zone que les lésions cutanées. Les PAN systémique et cutanée semblent être des entités assez distinctes sur un continuum clinique. [66]

1. Épidémiologie :

La PANC affecte tous les âges mais elle est peu fréquente chez les enfants.[64]

Les patients pédiatriques atteints de PAN ont tendance à présenter une PAN cutanée.[67] c'est la forme la plus courante de PAN chez les enfants. [59]

La rareté de cette affection ne permet pas de déterminer les taux de prévalence ou d'incidence; [68] environ 140 cas ont été rapportés dans la littérature jusqu'en 2016. [64]

La CPAN affecte les enfants de tous âges sans prédilection claire de sexe. [68]

2. Etiopathogénie :

Par rapport à la PAN systémique, la PANC est connue pour être plus fréquemment associée aux infections. [69]

La PANC juvénile est le plus souvent associée à une infection antérieure, le plus souvent streptococcique.[59] En fait, il a été rapporté qu'environ 80% des patients juvéniles développent ou souffrent d'une exacerbation de PANC suite à des infections au SGA.[69] et plus de 50% des patients présentent des antécédents d'infection des voies respiratoires supérieures.[50]

Actuellement, la PANC est considérée comme un état inflammatoire réactif secondaire à une infection par le SGA. En 2005, les Sociétés européennes de rhumatologie ont convenu d'ajouter, comme critère de PANC, la preuve sérologique d'infection streptococcique, reconnaissant l'association fréquente entre cette infection et la PAN chez les enfants. [70]

Les autres déclenchants rapportés comprennent les antibiotiques (pénicilline, tétracycline), les maladies virales et les vaccinations [59] (diphtérie coqueluche-tétanos), piqûres de guêpes. Dans la forme adulte de PANC, il y a eu des associations avec une hépatite B active; cependant, cela est rarement observé chez les enfants, bien qu'un cas de PANC après la vaccination contre l'hépatite B ait été rapporté. [68]

Bien que la pathogenèse exacte de la PANC soit inconnue, une dérégulation des mécanismes immunitaires semble être impliquée. Des études d'immunofluorescence pourraient révéler la présence d'IgM et/ou de complément autour des vaisseaux cutanés, suggérant une possible implication des complexes immuns dans la pathogenèse de la PANC. [65]

3. Critères de classification :[25]

Le groupe des experts de l'EULAR/PReS ayant réalisé les critères de consensus approuvés pour la classification des vascularites pédiatriques, a convenu qu'une deuxième catégorie de vascularite nécrosante était nécessaire pour décrire les caractéristiques cliniques

et biologiques suivantes observées dans l'enfance, par opposition à la maladie systémique de la PAN pédiatrique :

- Polyartérite cutanée caractérisée par la présence de lésions nodulaires sous-cutanées, douloureuses, non purpuriques avec ou sans livedo reticularis, sans atteinte systémique (sauf myalgie, arthralgie et arthrite non érosive) ;
- Biopsie de la peau montrant une vascularite nécrosante non granulomateuse ;
- Tests négatifs pour les ANCA;
- Polyartérite cutanée associée à une preuve sérologique ou microbiologique d'infection streptococcique.

Aucun critère de classification formel n'a été proposé au-delà de cette définition du syndrome clinique.

4. Diagnostic positif :

4-1- Diagnostic clinique :

4-1-1 Interrogatoire :

Chercher : des antécédents d'infection des voies respiratoires supérieures, [50] une pharyngite à SGA antérieure, une vaccination (diphtérie coqueluche-tétanos, hépatite B), des piqûres de guêpe, une prise d'antibiotiques (pénicilline, tétracycline), des maladies virales.. [68]

4-1-2- Manifestations cliniques :

- **Manifestations dermatologiques :**

Les manifestations cutanées de la PANC sont identiques à celles de la PAN systémique. Elles se différencient par l'absence d'atteinte des organes internes contrairement à la PAN systémique.[50]

La présentation typique comprend des nodules sous-cutanés douloureux situés principalement dans les extrémités inférieures, mais ces lésions peuvent également apparaître sur le tronc et les extrémités supérieures. Les nodules ont tendance à ne pas dépasser 0,5 cm de taille, ils peuvent être de couleur érythémateuse à violacée, [68] avec une surface lisse et peuvent parfois fusionner pour former de grandes zones de peau durcie; [70]



Fig. 18: Lésions cutanées nodulaires érythémateuses ou bleues violacées, dont la plupart mesurent 0,5 cm ou moins et qui sont distribuées sur l'extrémité inférieure d'un patient atteint de PANC.[72]



Fig. 19: Zone de peau durcie dans les deux cuisses avec livedo reticularis.[71]



Fig. 20: Nodules sous-cutanés violacés et douloureux chez un enfant atteint de PANC. [68]

Les autres manifestations cutanées comprennent un livedo reticularis, des ulcérations cutanées, [68] de l'urticaire, des bulles, [63] du purpura, hémorragies linéaires sous-unguéales [52] panniculite. [50]

La nécrose gangréneuse des extrémités distales, également appelée crise vaso-occlusive, l'ischémie aiguë des extrémités, l'infarctus ou la gangrène périphérique, sont des manifestations particulièrement rares et désastreuses du PANC qui nécessitent une intervention urgente. [63]



Fig. 21: La photographie montre un ulcère sous-cutané en voie de cicatrisation sur la cuisse (a) et la jambe (b) d'une fille de 14 ans atteinte de PANC. [71]



Fig. 22: Chevilles bilatérales présentant des marbrures violacées et des plaques ulcérées nécrotiques.[63]

• Les manifestations extra-cutanées :

Les manifestations systémiques associées comprennent de la fièvre, un malaise, une pâleur, des arthralgies, une arthrite non érosive, [70] des myalgies, myosites,[52] et une neuropathie périphérique. [65]

Même si certains patients atteints de PANC peuvent présenter des symptômes extracutanés tels qu'une neuropathie périphérique et une myalgie, cette atteinte extracutanée doit être limitée à la même zone que les lésions cutanées. En revanche, la PAN systémique s'accompagne souvent d'une neuropathie périphérique et de myalgies dans des zones autres que celles des lésions cutanées.[56]

Comme cette affection n'affecte pas les systèmes organiques majeurs, l'examen physique est par ailleurs normal. [68]

4-2- Diagnostic paraclinique :

Le diagnostic de la PANC est basé sur une corrélation clinicopathologique. [65]

Il nécessite généralement un examen histopathologique de biopsies cutanées prélevées au niveau des lésions cutanées [63][70] montrant une vascularite nécrosante non granulomateuse des vaisseaux de petit et moyen calibre similaire à celle observée dans la maladie systémique mais confinée à la peau[55] avec des cellules mononucléaires, des neutrophiles et des éosinophiles variables. Une nécrose fibrinoïde et une leucocytoclasie peuvent être présentes, ainsi qu'une panniculite périartériolaire.[68]

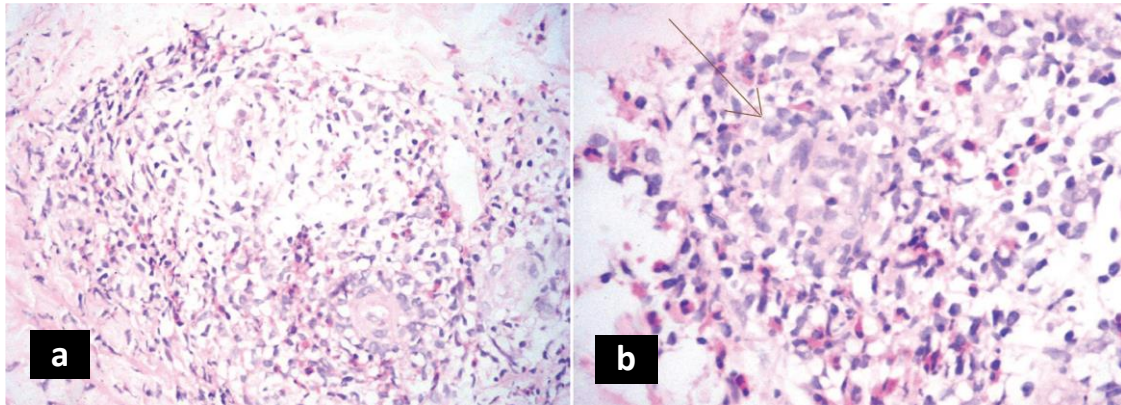


Fig. 23: [H.E., ×400] montre un épiderme normal et le derme avec un infiltrat inflammatoire, des éosinophiles et des neutrophiles (a) derme superficiel avec destruction des parois des vaisseaux par l'infiltrat inflammatoire (b) (flèche). [71]

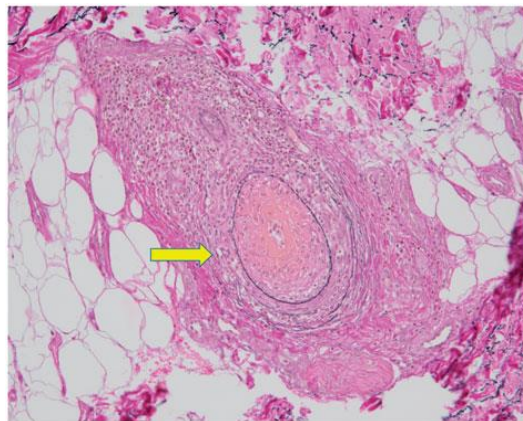


Fig. 24: Vascularite des artérioles ou des artères sous-cutanées avec un nombre variable de lymphocytes et de neutrophiles et une dégénérescence fibrinoïde. Une fragmentation de la membrane élastique interne est présente.[72]

Selon la présence d'ulcérations, une biopsie de pleine épaisseur peut être préférée. Cependant, une biopsie marginale ou excisionnelle peut être suffisante pour révéler toute atteinte des artérioles et des artères de petit à moyen calibre.[68]

L'IFD de cette entité peut mettre en évidence du C3, de l'IgM et de la fibrine à l'intérieur ou autour des parois des vaisseaux. [67]

Il est important d'écarter la présence d'une PAN systémique et d'autres affections par des examens de laboratoire de dépistage initial. Une NFS complète et différentielle, la VS

et/ou la CRP peuvent montrer des signes d'inflammation : leucocytose et taux de VS ou CRP élevés. [63]

Les recommandations supplémentaires comprennent un panel métabolique complet, les titres de streptocoques (ASO et anti-DNase B) et/ou une culture de gorge, une analyse d'urine, dosages des ANA, ANCA et des anticorps antiphospholipides. Les tests de dépistage des ANCA sont généralement négatifs, [55]mais ils peuvent être positifs dans près de 20 % des cas. [67] La PANC est souvent associée à des preuves sérologiques ou microbiologiques d'une infection streptococcique.[55]

Lorsque cela est nécessaire (en cas de gangrène ou d'auto-amputation), un bilan d'hypercoagulabilité peut être justifié mais doit être normal.[68]

4-3- Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels incluent la PAN systémique, l'érythème noueux (l'histologie révèle typiquement une panniculite septale et affecte les petits vaisseaux, y compris les veinules), d'autres vascularites systémiques (La GPA, la GEPA, la PAM) et d'autres connectivites (LES, sarcoïdose).[68]

Étant donné que les PAN cutanée et viscérale partagent le même schéma histopathologique, les différencier est un défi qui ne peut être résolu que sur la base d'une évaluation clinique et d'imagerie à la présentation et au cours de son évolution. Cette distinction est difficile pour au moins trois raisons.

- Premièrement, le spectre clinique de la PANC est inclus dans celui de la PAN viscérale.
- Deuxièmement, on pense souvent que la PANC est associée au streptocoque. Mais un titre élevé d'ASLO ou une suspicion d'infection à streptocoques peuvent également être associés à une PAN systémique.
- Troisièmement, la PANC est considérée comme ayant une évolution bénigne. Cependant, certains cas peuvent s'avérer graves en raison de nécroses digitales et

d'auto-amputations et nécessiteront alors l'administration de glucocorticoïdes et/ou d'autres immunosuppresseurs.

Une différence conceptuelle majeure entre la PANC et la PAN viscérale est que seule la PAN viscérale comporte un risque d'atteinte des organes vitaux. [73]

Le phénomène de Raynaud a été associé à diverses vascularites des vaisseaux de petit et moyen calibre, mais les rapports d'association avec la PANC sont rares, et la base de causalité de cette association n'est pas claire. Néanmoins, il a été suggéré que la PANC devrait être incluse dans le diagnostic différentiel du phénomène de Raynaud. [63]

Lorsqu'un enfant développe des infarctus des extrémités, il est très important d'exclure une septicémie, car le purpura fulminans associé à la méningococcémie ou au syndrome de choc toxique staphylococcique peut se présenter de manière similaire.

Les autres vascularites associées à une occlusion inflammatoire constituent la deuxième préoccupation majeure, notamment la PAN systémique, la GPA, la PAM et la MK. En outre, les troubles de l'hypercoagulabilité, les maladies lymphoprolifératives, les maladies du collagène vasculaire, les immunodéficiences et la FMF doivent être recherchés. [63]

5. Évolution, Pronostic et complications :

La PANC, autolimitée dans la plupart des cas,[52] est une affection bénigne, bien qu'elle ait souvent une évolution chronique récidivante et rémittente.

La maladie cutanée active peut être douloureuse et laisser des cicatrices et affecter la qualité de vie.[65] Néanmoins, le terme bénin peut être une erreur d'appellation pour les quelques enfants qui présentent une autoamputation digitale, une complication peu fréquente mais grave et qui semble se produire plus fréquemment chez les enfants diagnostiqués avant 10 ans.

Contrairement à son homologue systémique, la PANC n'affecte pas les organes majeurs et n'évolue pas vers d'autres affections systémiques avec le temps. La cause la plus probable de morbidité est associée au traitement ; si la maladie est plus agressive, un traitement prolongé est nécessaire. [68]

Dans une étude multicentrique de 52 enfants atteints de PAN, 16 enfants atteints de PANC ont été inclus, et aucun n'a eu de récurrence ou n'est décédé. 56,2 % avaient une rémission clinique sans prise de médicaments pendant plus de 6 mois, et les autres étaient en rémission clinique sous médicaments. [50]

6. Conduite à tenir thérapeutique :

D'après les recommandations consensuelles européennes pour le traitement des vascularites pédiatriques rares-l'initiative SHARE :

Chez les patients présentant une maladie cutanée, en l'absence d'inflammation systémique sévère et d'autres atteintes d'organes majeurs, un traitement par AINS et/ou CS seuls peut être approprié, avec une surveillance attentive des paramètres cliniques et de laboratoire au fur et à mesure du sevrage. [29]

La prise en charge de la PANC passe par le soulagement des symptômes. [67]

Les stéroïdes constituent le pilier principal du traitement de ces enfants. [50] La prednisone est le traitement le plus fréquemment rapporté pour la PANC pédiatrique. [65]

Les traitements les plus couramment utilisés sont les CS topiques ou intra-lésionnels. Si les patients ne répondent pas, on peut envisager des CS par voie orale (1 mg/kg/j de prednisone ou plus selon la gravité de la maladie). [68]

Étant donné l'évolution chronique et récurrente de la CPAN, il est important de réduire la durée et la dose des corticostéroïdes pour prévenir les effets indésirables à long terme tels que l'ostéoporose et le diabète. [65]

Certains patients répondent aux AINS.[67] L'association de CS oraux avec des AINS a également été rapportée.[65]

En cas d'absence de réponse au traitement standard ou d'inquiétude quant à une éventuelle toxicité des stéroïdes, certains succès ont également été rapportés avec l'utilisation de MTX, de colchicine, d'immunoglobuline intraveineuse (IVIG), d'AZA et de dapsone, de

CP, de pentoxifylline et de chloroquine.[55] D'autres médicaments signalés comprennent le MMF ou les inhibiteurs du TNF-alpha. [67]

Lorsqu'une infection streptococcique est impliquée, il peut être nécessaire d'ajouter la pénicilline au traitement standard. Certains cliniciens recommandent de poursuivre la pénicilline prophylactique tout au long de l'enfance car les récurrences sont fréquentes et surviennent dans près de 25 % des cas en association avec d'autres infections streptococciques.[55] L'amygdalectomie a été rapportée comme étant efficace. [65]

La nécrose des extrémités distales est une complication rare et désastreuse de la PANC, nécessitant une intervention chirurgicale rapide et agressive. [59]

*La maladie de Kawasaki
(MK)*

La maladie de Kawasaki (MK), bien connue des pédiatres, également connue sous le nom de syndrome mucocutané des ganglions lymphatiques,[53] est une vascularite multisystémique aiguë, des vaisseaux de moyens calibres avec prédilection pour les artères coronaires. Elle touche principalement les nourrissons et les jeunes enfants.[74][75]

L'incidence la plus élevée se trouve au Japon, mais la MK est présente dans le monde entier. [74]

À l'échelle mondiale, la MK est la vascularite infantile primaire la plus courante, en Europe centrale et en Amérique du Nord, c'est la deuxième forme la plus courante (après la VIgA).[76]

Depuis que la maladie a été rapportée pour la première fois en 1967 par Dr Tomisaku Kawasaki, des progrès significatifs ont été réalisés dans sa caractérisation clinique, pathologique et épidémiologique. [74] Cependant, son étiopathogénie est actuellement toujours inconnue, mais il est communément admis qu'un ou plusieurs agents infectieux induisent une réponse inflammatoire inappropriée chez un sujet génétiquement prédisposé. [75]

Étant donné qu'il s'agit d'une maladie sans signes pathognomoniques ni test de diagnostic,[77] le diagnostic est clinique et doit être évoqué chez les enfants présentant une fièvre prolongée de plus de cinq jours avec un syndrome inflammatoire biologique. Des critères cliniques d'inflammation cutanéomuqueuse ont été définis par l'AHA en 2004 afin d'établir le diagnostic. [75]

Le diagnostic est généralement posé sur une multitude de signes cliniques caractéristiques, qui peuvent apparaître séquentiellement.[78] Cependant, certains enfants peuvent présenter des formes incomplètes de la maladie surtout lorsque la maladie apparaît à un âge inhabituel. Les symptômes sont proches de certaines pathologies infectieuses de l'enfant comme la scarlatine ou une infection virale rendant le diagnostic difficile. [75]

1. Epidémiologie :

La MK touche principalement les jeunes enfants, avec un pic d'incidence à l'âge de 6-12 mois au Japon et à l'âge de 1,5-2ans aux États-Unis et dans les pays européens. Près de 80 % de tous les cas surviennent entre 6 mois et 5 ans. Les garçons sont plus souvent touchés (1,4:1).

Les enfants asiatiques, en particulier ceux d'origine japonaise, coréenne et taïwanaise, ont la plus forte incidence de la MK (taux respectifs de 265, 217 et 83 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans).

Les cas surviennent tout au long de l'année, mais il existe des mini-épidémies et un pic saisonnier de la MK pendant les mois d'hiver et de printemps, et de nouveau au milieu de l'été.

L'incidence continue d'augmenter progressivement au Japon et dans d'autres pays d'Asie de l'Est, mais semble être à un plateau dans d'autres pays développés comme les États-Unis et le Royaume-Uni. Les taux de la maladie ont augmenté plus rapidement dans les pays en voie de développement comme l'Inde, bien que cela puisse être dû à une reconnaissance accrue.[74]

2. Etiopathogénie/Physiopathologie :

Physiopathologie :

La MK est une vascularite qui atteint les artères de moyen calibre et principalement les artères coronaires. L'anatomopathologie montre une infiltration transmurale du vaisseau par des PNN et des cellules mononucléées (lymphocytes T, lymphocytes B, monocytes, macrophages) causée par de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha et bêta, TNF récepteur, interféron gamma, interleukines 1 bêta, 4, 6, 8, 10, 15, 17, 18, 20...). Cette inflammation détruit la média ce qui favorise le développement des anévrysmes. Dans les semaines qui suivent, le remodelage du vaisseau est caractérisé par une prolifération des cellules de l'intima et donc une diminution de la lumière de la coronaire associée à un amincissement et d'une fibrose de la média ce qui favorise les thromboses. [28]

Étiopathogénie :

La cause de cette maladie est toujours inconnue depuis sa première description et reste source de controverses. L'hypothèse principale pour expliquer sa survenue est l'exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux, à ce jour non identifiés, chez des patients génétiquement prédisposés. [75]

L'existence d'une variabilité saisonnière, et les symptômes initiaux proches de certaines infections infantiles font évoquer un lien potentiel avec des épidémies virales ou bactériennes, comme déclenchant environnemental. [75]

La prévalence élevée de la MK chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, lorsque la protection immunitaire maternelle diminue, l'évolution clinique autolimitée sans traitement spécifique et la nature épidémique des modes de survenue font suspecter une maladie infectieuse ; toutefois, des agents pathogènes spécifiques n'ont pas encore été découverts. [79]

Un nouveau syndrome inflammatoire multi-systémique associé à SARS-CoV-2 mimant un syndrome de Kawasaki a été récemment identifié chez l'enfant. Une validation finale de cette association n'est pas encore bien établie.[80]

Selon les données disponibles, la MK peut être décrite comme une maladie inflammatoire aiguë avec une prédisposition génétique. Les différences interethniques dans les taux d'incidence, le risque accru chez les apparentés de premier degré et la gravité accrue de la maladie dans certaines populations appuient ces conclusions. [81] Deux gènes principaux sont associés à la MK dans les populations occidentales et asiatiques : Le gène FCGR2A et Le gène ITPKC.

Deux grandes théories d'activation de la réponse immunitaire ont été soutenues ces dernières années. Un mécanisme d'activation immune par un super antigène a été évoqué. Des similitudes cliniques et immunologiques existent avec des infections toxiques comme le staphylocoque ou le streptocoque.

Dans une autre étude, les analyses immunohistochimiques d'endothéliums respiratoires de patients atteints de MK en phase aiguë retrouvaient une réponse oligoclonale à immunoglobulines A faisant plutôt évoquer une réponse immunitaire médiée par un antigène non conventionnel de type virus intracellulaire, encore non identifié. [75]

Des toxines, telles que celles produites par *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, ont été proposées comme étiologie de la MK car l'éruption cutanée peut ressembler à une érythrodermie, semblable à celle du syndrome du choc toxique ou du syndrome du choc toxique streptococcique.

Les toxines agissent comme des superantigènes, qui activent de manière non sélective un grand nombre de lymphocytes T, entraînant une libération massive de cytokines et une inflammation. [77]

L'implication de l'immunité innée a été plus récemment soulevée par certains auteurs. En utilisant un modèle de souris Kawasaki, le développement de lésions coronaires peut être bloqué par l'administration d'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1(IL-1). [75]

3. Diagnostic positif :

3-1- Critères de diagnostic de la MK :

Il n'existe pas de test de diagnostic de la MK; le diagnostic repose donc sur des critères cliniques et des résultats de laboratoire. Pour établir le diagnostic selon les recommandations diagnostiques du Comité japonais de recherche sur la MK, cinq des six critères du tableau 5 doivent être présents. Les critères de diagnostic de l'AHA (2004) sont similaires, sauf que la fièvre est obligatoire et que quatre des cinq autres critères sont requis.

Le groupe d'experts de l'initiative SHARE a recommandé que les critères de diagnostic de l'AHA soient utilisés pour la MK complète. Par la suite, l'AHA a révisé ses critères de diagnostic, comme le résume le tableau 5. Ceux-ci sont globalement similaires aux critères de 2004, mais reconnaissent désormais que le diagnostic peut être posé avant le cinquième jour de fièvre, si la fièvre et ≥ 4 caractéristiques cliniques principales sont présentes, conformément aux recommandations de SHARE.

Cependant, de nombreux patients présentent une partie mais pas la totalité des caractéristiques cliniques de la MK et peuvent néanmoins être exposés au risque de CAA. Les caractéristiques cliniques peuvent se présenter de manière séquentielle, de sorte qu'un cas incomplet peut évoluer vers un cas complet. Ainsi, le diagnostic de la MK doit être envisagé chez tout enfant présentant une maladie exanthématique fébrile et des signes d'inflammation, en particulier si elle persiste plus de 4 jours.

❖ **Diagnostiquer la MK avant le cinquième jour de fièvre :**

Bien que la durée de la fièvre ait toujours été importante pour la standardisation des définitions de cas, les cliniciens ne doivent pas retarder le diagnostic de la MK et l'instauration d'un traitement si cinq des six critères diagnostiques de la MK sont présents avant le cinquième jour de fièvre, ou si un anévrisme des artères coronaires (Z-score $\geq 2,5$) ou une dilatation coronaire (Zscore >2 , mais $<2,5$) est présente.

❖ **Diagnostic de la maladie de Kawasaki incomplète :**

De nombreux patients ne présentent que certaines des caractéristiques cliniques de la MK et peuvent néanmoins toujours être à risque d'anévrisme de l'artère coronaire, en particulier les nourrissons qui peuvent présenter une fièvre prolongée seule ou des signes cliniques fugaces.

Le diagnostic de la MK chez les patients dont les critères cliniques sont incomplets repose sur un indice de suspicion élevé, en accord avec les autres recommandations actuelles. Dans ces situations, une échocardiographie précoce est recommandée. Elle peut révéler des signes de vascularite coronaire, confirmant le diagnostic de la MK. Cependant, une échocardiographie négative n'exclut pas le diagnostic.

Les recommandations de l'AHA 2017 fournissent quelques indications à cet égard, en définissant la MK incomplète comme une maladie des enfants présentant une fièvre de ≥ 5 jours et deux ou trois critères cliniques, ou des nourrissons présentant une fièvre pendant ≥ 7 jours sans autre explication. Ces recommandations offrent une solution pratique pour le diagnostic et le traitement des cas de MK incomplète, mais elles ne sont pas basées sur des preuves, comme le reconnaissent McCrindle et al.[82]

D'après les recommandations européennes consensuelles pour le diagnostic et le traitement de la MK -l'initiative SHARE : [82] Les critères de diagnostic de l'AHA doivent être utilisés pour diagnostiquer une MK complète (**voir tableau 5**).

Tableau 5: Maladie de Kawasaki : critères de diagnostic (AHA 2017)[82]

Critères	Description
Fièvre	Durée de 5 jours ou plus, plus quatre des cinq éléments suivants :
1. Conjonctivite	Injection conjonctivale bilatérale, bulbaire, sans exsudat.
2. Lymphadénopathie	Cervicale, souvent >1,5 cm généralement unilatérale.
3. Éruption cutanée	Maculopapulaire, érythrodermie diffuse ou érythème polymorphe.
4. Modifications des lèvres ou de la muqueuse buccale	Lèvres rouges fissurées, langue framboisée ou érythème diffus de l'oropharynx
5. Modifications des extrémités	Érythème et œdème de la paume des mains et de la plante des pieds en phase aiguë et desquamation péri-unguéale en phase subaiguë

La MK peut être diagnostiquée avec moins de quatre de ces caractéristiques si des anomalies des artères coronaires sont détectées (Fig.25).

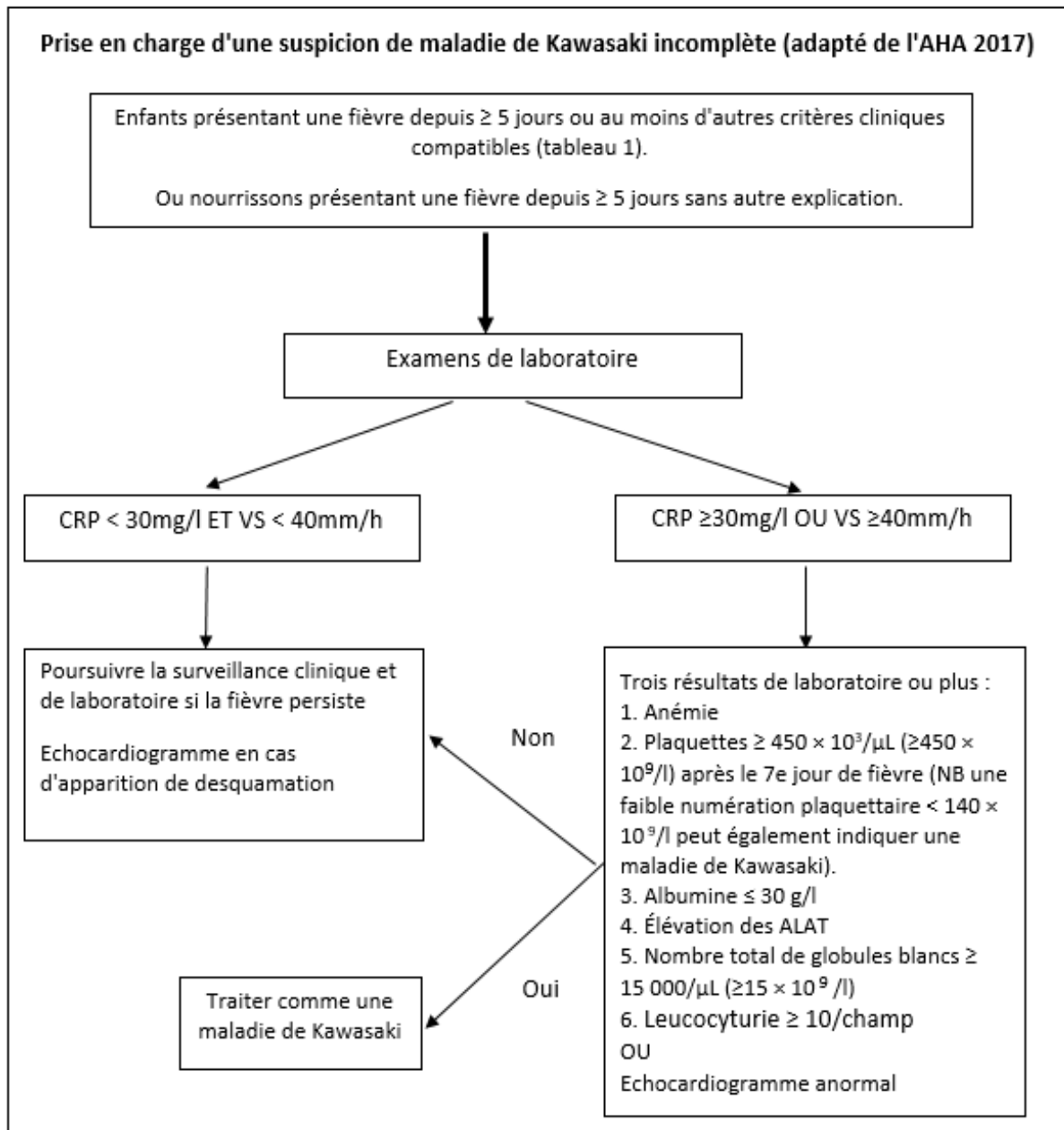


Fig. 25: Prise en charge d'une suspicion d'une maladie de Kawasaki incomplète[82]

3-2- Diagnostic clinique :

À l'exception de la fièvre, les manifestations cliniques de la MK peuvent varier, s'accumuler au fil du temps ou disparaître au moment de la consultation, une anamnèse minutieuse est donc nécessaire pour déterminer leur présence au cours de l'évolution de la maladie. [77]

En l'absence de test diagnostique disponible, les compétences cliniques avec des antécédents médicaux et un examen physique précis sont toujours fondamentales pour poser le diagnostic. [83]

Comme de nombreuses manifestations cliniques de la MK (telles que la rougeur des yeux, l'éruption cutanée) sont fréquemment observées dans les maladies infectieuses de l'enfance, le diagnostic est souvent retardé ou carrément manqué. La problématique des infections et de la MK a été longuement détaillée. Il a été souligné que le diagnostic de la MK ne doit pas être exclu, même en présence d'une infection documentée, lorsque les caractéristiques cliniques typiques de la MK sont présentes. [84]

3-2-1- Les manifestations cliniques :

1. La fièvre /Altération de l'état général :

La MK est marquée par une fièvre d'apparition brutale, généralement supérieure à 39°C, souvent mal tolérée avec un enfant grognon et irritable. [75] Sa durée est généralement de 1 à 3 semaines chez les patients non traités. Elle répond mal aux antipyrétiques, mais disparaît rapidement chez la majorité des patients après un traitement par IVIG. [74]

Les enfants présentent une altération importante de l'état général,[28] et une irritabilité extrême, disproportionnelle à la maladie, en particulier chez les jeunes nourrissons.[84]probablement dû à une inflammation méningée.[77]Cependant, environ un tiers des enfants présentent plutôt une léthargie.[74]

Dans certaines formes très graves et rares, l'enfant peut se présenter en phase aiguë en état de choc cardiogénique sur une atteinte myocardique et nécessiter une prise en charge réanimatoire. [75]

2. Critères diagnostiques classiques de la MK :

L'expression dermatologique de la MK domine le tableau clinique, quatre sur cinq des critères diagnostiques définis par l'AHA sont majoritairement cutanéomuqueux. [85]

La MK est marquée d'un grand polymorphisme lésionnel susceptible d'égarer le diagnostic. La sémiologie, la topographie et la chronologie sont trois éléments de repère pour pouvoir prendre le pari d'une MK. La place de l'examen dermatologique est importante pour le diagnostic précoce. [86]

- **Éruption cutanée polymorphe :**

Au cours de la première semaine suivant le début de la fièvre, un exanthème apparaît généralement sur le tronc et/ou les extrémités proximales.(Fig.26,27) L'atteinte périnéale est fréquente (environ deux tiers des cas), allant de macules confluentes à un érythème en plaques. Une desquamation périnéale et périanale peut survenir pendant la phase fébrile aiguë et précéder la desquamation des mains et des pieds. [74] La desquamation périnéale est un signe clinique important, elle peut fournir l'indice diagnostique initial (Fig.28). [84]

L'éruption la plus généralisée peut revêtir différents aspects : une éruption urticarienne avec de grandes plaques érythémateuses, une éruption scarlatiniforme ou morbilliforme ou, dans de rares cas, des lésions de type érythème polymorphe avec éclaircissement central ou des lésions cibloïdes. Chaque lésion devient de plus en plus grande et souvent les lésions fusionnent. On ne voit pas de vésicules ou de bulles ; cependant, environ 5 % des patients présentent des micropustules aseptiques de 0,5 à 1 mm sur les genoux, les fesses ou les surfaces d'extension. [74]



Fig. 27: Éruption cutanée au cours de MK
Maculopapulaire, érythrodermie diffuse ou érythème
multiforme. [89]



Fig. 26: Exanthème polymorphe et non spécifique
observé dans le cadre de MK. [76]



Fig. 28. Érythème, œdème et desquamation dans la région de l'aine et du périnée. [74]

- **Modifications des extrémités périphériques :**

Les atteintes des mains et des pieds dans la MK sont caractéristiques. Dans la première semaine suivant l'apparition de la fièvre, on observe un érythème des paumes et des plantes des pieds et/ou un œdème induré du dos des mains et des pieds (Fig.29,30). Il peut y avoir un gonflement fusiforme des doigts et des orteils avec une arthrite franche des articulations interphalangiennes proximales et la sensibilité associée peut être suffisamment grave pour limiter la marche ou l'utilisation des mains.



Fig. 29.Érythème palmaire. [13]



Fig. 30: Érythème et œdème du pied.[74]

Après la disparition de la fièvre, l'érythème et le gonflement disparaissent dans la plupart des cas. Environ 10-15 jours après le début de la maladie, on observe une desquamation de la peau entre les ongles et les bouts des doigts et des orteils (Fig.31), ensuite la desquamation s'étend proximale, souvent en gros fragments épais (Fig.32). Bien que cette forme de desquamation soit extrêmement caractéristique de la MK, elle n'est observée que chez deux tiers des patients. [74]



Fig. 31: Desquamation commençant au bout des doigts et continuant en bout des proximal.[74] [77]



Fig. 32: Desquamation au bout des orteils continuant en proximal, souvent en gros morceaux épais.[74]

Une desquamation avant le 10e jour de la maladie (au moment du diagnostic) n'est pas considérée comme compatible avec la MK et peut correspondre à la desquamation observée dans les infections streptococciques ou virales. [77]

- **Injection conjonctivale bilatérale :**

Dans les 2 à 4 jours suivant le début de la maladie, une injection de la conjonctive oculaire se développe (Fig.33). Elle est non purulente et présente souvent une épargne limbique. Chaque capillaire dilaté est clairement visible. La biopsie conjonctivale ne révèle pas de réponse inflammatoire, le terme "conjonctivite" n'est donc pas approprié. Un examen attentif à la lampe à fente au début de l'évolution de la maladie peut révéler une uvéite antérieure. L'injection conjonctivale disparaît habituellement avec le traitement par IgIV, mais elle persiste parfois plus de quelques semaines. L'uvéite antérieure suit une évolution similaire et laisse quelques séquelles dans la MK, contrairement à de nombreuses autres causes inflammatoires d'uvéite. [74]

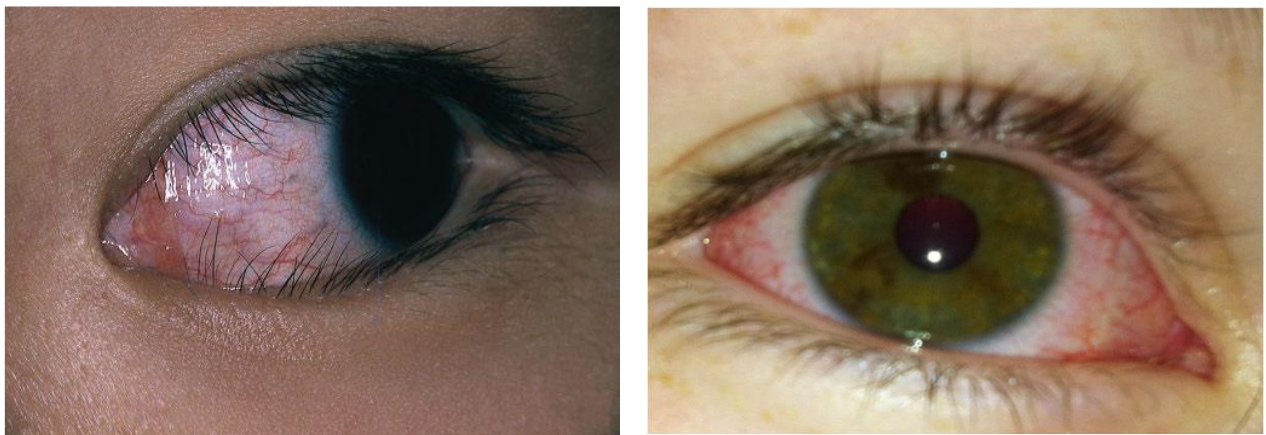


Fig. 33: Injection conjonctivale dans la MK non exsudative. L'épargne périlimbique signifiant l'absence d'œdème et d'inflammation dans la conjonctive, est apparente sous forme d'un halo blanc autour de l'iris.[74] [77]

- **Modifications des lèvres et de la cavité buccale :**

Les manifestations oropharyngées sont fréquentes.[77] Les modifications des lèvres et de la cavité buccale se caractérisent par une rougeur, une sécheresse, une fissuration, une desquamation et un saignement des lèvres, un érythème diffus de la muqueuse oropharyngée

et une langue fraise ou framboisée sans formation de pseudomembrane (figures 34,35). Les aphtes et les ulcérations de la muqueuse buccale ne sont pas observés. La rougeur des lèvres peut souvent persister pendant 2 à 3 semaines après la disparition des autres symptômes.

L'injection bilatérale des yeux et les modifications des lèvres se combinent pour donner l'aspect caractéristique de la MK et peuvent constituer une aide importante au diagnostic. [74]



Fig. 34: Modifications buccales au cours de la MK :
Érythème et fissures des lèvres (chéilite) ;
langue framboisée; érythème des muqueuses
buccales et pharyngées.[75] [87]



Fig. 35: Langue framboisée. [77]

- **Adénopathie cervicale aiguë non purulente :**

Environ un tiers des patients développent une masse unique, ferme, non fluctuante et douloureuse, dont le diamètre varie de 1,5 à 5 cm (fig. 36). L'atteinte peut parfois être bilatérale et être diagnostiquée à tort comme un cas d'oreillons. Chez certains patients plus âgés, une masse ganglionnaire cervicale accompagnée de fièvre est la présentation clinique initiale et peut retarder le diagnostic car un traitement antibiotique est administré pour une lymphadénite bactérienne présumée.

L'imagerie de la masse ganglionnaire par échographie ou TDM révèle un aspect classique de "grappe de raisin" dans le cas de la MK, contrairement à un gros ganglion hypoéchogène prédominant dans le cas d'une infection bactérienne.

Un phlegmon et un œdème rétropharyngés peuvent également être associés à cette présentation de la MK. Un enrouement avec œdème des cordes vocales a également été rapporté. [74]



Fig. 36: Masse ganglionnaire cervicale avec érythème sus-jacent. L'imagerie de cette masse montre un groupe de ganglions hypertrophiés. [74]

3. Autres manifestations cliniques :

- **Autres manifestations cutanées :**

Une caractéristique unique de la MK est **une réaction inflammatoire aiguë au site d'une vaccination antérieure au BCG**. Il peut s'agir d'un érythème localisé, d'une desquamation ou d'une croûte, voire d'une lésion bulleuse qui peut évoluer vers un ulcère. La réaction peut être secondaire à une réactivité croisée entre les épitopes spécifiques des protéines de choc thermique mycobactériennes et humaines.

Un premier épisode de dermatite atopique a été également décrit chez des patients sans antécédents de cette affection. Il existe souvent des antécédents familiaux de dermatite atopique et/ou des antécédents personnels d'autres maladies atopiques.

Des éruptions psoriasiformes ont été également décrites. Cela comprend des lésions en plaques, en gouttes et des lésions pustuleuses, certaines étant plus croûteuses (Fig.37) et d'autres présentant une squame plus fine que le psoriasis classique. L'éruption psoriasiforme dure habituellement quelques semaines à quelques mois et, jusqu'à présent, aucun cas associé à la MK n'a été rapporté évoluant en psoriasis chronique. Le fait d'avoir cette éruption ne semble pas non plus prédire un mauvais pronostic coronarien.



Fig. 37: Éruption psoriasiforme qui s'est développée pendant la phase subaiguë de la MK. [74]

Dans de rares cas, **un phénomène de Raynaud** entraînant une ischémie distale, voire une gangrène des doigts et des orteils, peut survenir pendant la phase aiguë de la maladie. Presque tous les cas concernaient des nourrissons âgés de moins de 9 mois et la plupart présentaient des critères cliniques incomplets pour la MK. Un traitement réussi a été rapporté par l'administration de prostaglandine E1, ce qui suggère que le mécanisme est un vasospasme et non une vascularite périphérique.

En raison de la forte fièvre prolongée et de l'inflammation systémique au cours de la MK, on peut observer un **effluvium télogène** des semaines ou des mois plus tard. **Des lignes de Beau** (Fig.38) et même **une perte des ongles** peuvent également se produire. Dans jusqu'à 10 % des cas, **une desquamation récurrente de la peau** peut se produire pendant plusieurs années après la MK, habituellement à la suite d'infections mineures des VAS. [74]



Fig. 38: Les lignes de Beau causées par l'arrêt temporaire de la croissance des ongles.[74] [76]

- **Manifestations Neurologiques**
- **Manifestations cardio-vasculaires**
- **Manifestations Rhumatologiques**
- **Manifestations Gastro-intestinales**
- **Manifestations urologiques**
- **Autres manifestations**

3-3- Bilan paraclinique :

Les examens de laboratoire et les techniques d'imagerie peuvent aider à poser le bon diagnostic (notamment en cas de MK incomplète) et à exclure d'importants diagnostics différentiels. [76]

a- Examens de laboratoire :

- Il n'y a pas de tests de laboratoire spécifiques ou diagnostiques de la MK. [74] Les examens de laboratoire mettent généralement en évidence une inflammation systémique. Dans les 10 premiers jours, près de 80 % des patients atteints de MK présentent des taux de VS et de CRP élevés. [76] Une leucocytose est typiquement présente [77] et une anémie normocytaire normochrome est fréquente.

- La numération plaquettaire est généralement élevée à la fin de la première semaine de la maladie ($450\,000/\text{mm}^3$) et peut évoluer vers une thrombocytose majeure. Il n'est pas rare que le nombre de plaquettes dépasse 1 million/ mm^3 . Une numération plaquettaire relativement faible au moment de la présentation est un facteur de risque de développement ultérieur des CAL. Rarement, une thrombocytopénie marquée au diagnostic peut être due à une coagulation intravasculaire diffuse.

- Les taux de transaminases sont élevés chez environ 40 % des patients atteints de MK, et une légère hyperbilirubinémie peut être observée. Les niveaux de γ -glutamyl transpeptidase plasmatique sont élevés chez environ deux tiers des patients atteints de MK.

- Une pyurie stérile avec un nombre de globules blancs d'au moins 12 éléments/ mm^3 est présente chez environ 80 % des patients. Une telle pyurie peut également être observée chez les enfants atteints d'autres maladies fébriles, mais l'ampleur est plus importante chez les patients atteints de MK. [77]

- Dans le LCR, une pléiocytose peut être observée chez plus d'un tiers des patients. [76]

- L'hypoalbuminémie et l'hyponatrémie reflètent une maladie plus grave et peuvent être associés à une fuite capillaire. L'hyponatrémie peut survenir en association avec le développement d'une SIADH. [74]

- Les panels lipidiques chez les patients atteints de MK sont nettement altérés, avec des taux réduits de cholestérol total ainsi que d'apolipoprotéine A1 et de lipoprotéine de haute densité. [77]

- Les marqueurs de lésions ou de dysfonctionnement cardiaques, tels que les troponines et le BNP, peuvent également être élevés mais ne sont pas systématiquement obtenus. [77]

- Le taux sérique de NT-proBNP est augmenté chez les enfants atteints de MK avec des CAL, et résistance aux IVIG. Il peut être utile pour prédire le CAL et la résistance aux IVIG dans la MK. [88]

Bien que les études de laboratoire ne fassent pas partie des critères classiques de la MK, elles sont incluses dans l'algorithme de traitement des cas suspects de MK incomplète, car un bon nombre des anomalies de laboratoire décrites précédemment sont observées de façon constante dans la MK. [77]

b- Bilan radiologique :

Bien que l'échocardiographie soit la méthode privilégiée pour visualiser les artères coronaires au début de la MK, une imagerie plus complète des artères coronaires chez les enfants présentant des anévrismes coronaires significatifs est obtenue à l'aide de techniques d'angioscanner, d'angio-IRM ou de cathétérisme cardiaque. [77]

• Échographie cardiaque :

Le diagnostic de MK impose un suivi cardiologique spécialisé et rapproché. Les complications cardiologiques n'apparaissent habituellement pas avant le dixième jour d'évolution. Lors de cette première phase, les anomalies les plus fréquemment visibles sont des hyperéchogénicités de la paroi des artères coronaires non spécifiques de la MK et parfois une petite dilatation.

Lors de la deuxième phase d'évolution subaiguë, l'apparition de dilatation des coronaires peut être mise en évidence mais généralement sans retentissement ischémique. Les anévrismes se constituent par la suite après quelques semaines, avec parfois une atteinte sur les grands axes artériels.

L'anévrisme coronaire de l'enfant est difficile à diagnostiquer et dépend de l'âge de l'enfant. Un avis cardiologique spécialisé est donc souhaitable. Cliniquement, l'apparition d'un souffle cardiaque, des signes d'insuffisance cardiaque, de douleurs thoraciques, abdominales ou des membres sont à rechercher en consultation afin de dépister une éventuelle complication.

• **L'électrocardiogramme :** permet de rechercher des signes de péricardite, l'apparition de troubles du rythme ou de la conduction ainsi que des signes ischémiques avec des troubles de la repolarisation ou l'apparition d'ondes Q de nécrose. [75]

- **La radiographie standard :**

Peut mettre en évidence des infiltrats péribronchiques et interstitiels, des nodules pulmonaires, [77] une pleurésie, un foyer du lobe droit, un syndrome bronchique, une distension thoracique [89]

- **L'échographie abdominale :**

Elle peut mettre en évidence: une HMG, un épanchement abdominal de faible abondance, des adénopathies mésentériques infracentimétriques, une néphromégalie isolée, un hydrocholécyste. [89]

3-4- Evolution – Complications :

- **Evolution :**

L'évolution de cette panartérite nécrosante est marquée par trois phases principales :

- **la première phase aiguë inflammatoire dure en moyenne une semaine à dix jours.**

Une inflammation transmurale progressive se développe avec production de monoxyde d'azote (NO) et de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium vasculaire. Cette première phase est marquée par la fièvre initiale et les signes d'inflammation cutanéomuqueuse que nous avons déjà décrits ci-dessus ;

- **la deuxième phase subaiguë destructrice apparaît après dix jours d'évolution.**

Lors de cette phase, la destruction de la média peut induire la formation de dilatation, voire d'anévrisme coronaire. Le risque d'infarctus du myocarde et de mort subite est alors le plus important. Pendant cette phase, la fièvre et les signes cliniques disparaîtront spontanément même en dehors de traitement ;

- **la troisième phase chronique correspond à la phase de remodelage** pendant laquelle un épaissement de l'intima se constitue par prolifération des cellules musculaires lisses ainsi qu'une fibrose de la média qui conduit soit à une restauration de la lumière endothéliale, soit à une sténose du vaisseau avec un risque obstructif à long terme.

Le diagnostic doit être porté durant la phase aiguë afin d'apporter le traitement adapté pour minimiser le risque d'atteinte coronaire. Il ne faut pas oublier que la MK peut atteindre d'autres vaisseaux de moyen calibre, tels que les artères axillaires ou le tronc coeliaque. [75]

➤ Les complications :

Ils sont essentiellement cardio-vasculaires. Les complications cardiovasculaires de la phase subaiguë déterminent la morbidité à long terme et la mortalité de la MK. Tous les tissus cardiaques peuvent être touchés.

Sans traitement à la phase aiguë, 20 % des enfants développeront des anévrismes coronariens, si un traitement est administré pendant la phase aiguë leur fréquence diminue à 5 %. Les anévrismes géants sont décrits chez 0,5 à 1 % des patients et sont à l'origine de thromboses puis d'infarctus du myocarde compliqués de décès ou de cardiopathie ischémique. Des troubles du rythme et de la conduction, des péricardites, des myocardites, des fuites valvulaires sont également décrits.

Les facteurs de risque de complications cardiaques sont l'âge inférieur à 1 an et supérieur à 8 ans, le sexe masculin, une fièvre et une éruption prolongées, une persistance de la fièvre ou du syndrome inflammatoire malgré les immunoglobulines (Ig), une MK incomplète ou un retard au diagnostic et à l'administration des Ig. [28]

3-5- Diagnostic différentiel :

Comme la MK est une maladie fébrile autolimitée, les infections dominent la liste des diagnostics différentiels. **Les infections concomitantes** n'excluent pas le diagnostic de la MK. [77]

Des hémocultures ou autres prélèvements bactériologiques, ainsi que des PCR ou sérologies virales peuvent être utiles afin d'éliminer un diagnostic différentiel mais ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique si les critères diagnostiques sont réunis.

En cas de non-réponse au traitement ou de forme atypique, **une autre vascularite comme la PAN** peut être responsable d'une symptomatologie proche de celle de la MK. [75]

Tableau 6: Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Kawasaki :[77]

Infections	- Virales : Rougeole, Adénovirus, Entérovirus, Virus d'Epstein-Barr - Bactériennes : Fièvre scarlatine, Lymphadénite cervicale, Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, Leptospirose
Maladies médiées par des toxines :	- Syndrome d'épidermolyse staphylococcique aiguë - Syndrome du choc toxique (associé au staphylocoque ou au streptocoque)
Réactions d'hypersensibilité :	- Réactions d'hypersensibilité aux médicaments - Syndrome de Stevens-Johnson
Autres :	- Arthrite juvénile idiopathique à début systémique - Acrodyne (toxicité du mercure)

4. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge de la MK vise à soulager les symptômes et à réduire l'inflammation systémique et cardiaque/coronaire afin de prévenir les anévrismes, les thromboses et les infarctus du myocarde. Tous les patients doivent être hospitalisés pendant le stade fébrile aigu de la maladie. Actuellement, le traitement le plus efficace au stade aigu est l'IVIG (2 g/kg) associée à l'aspirine (30-80 mg/kg/jour). Cette association a permis de réduire la fièvre et le taux de développement des lésions coronaires à 3-5%. [74]

Il a été démontré que le traitement par IgIV, s'il est administré dans les 10 premiers jours de la fièvre, réduit le risque de développement d'anévrismes coronaires de 25% à environ 5%. [76]

L'aspirine a des effets anti-inflammatoires importants à fortes doses et une activité antiplaquettaire à faibles doses, mais en soi, elle ne semble pas diminuer la fréquence de développement des anomalies coronaires.

Environ 75 à 80 % des patients traités par des IgIV et de l'aspirine réagissent rapidement, avec une défervescence dans les 36 heures suivant la fin de la perfusion d'IgIV. [74]

Un suivi dont la nature et la fréquence dépendent de la présence ou non d'une atteinte cardiaque. [28] Des auteurs considèrent l'altération de la fonction endothéliale chez les patients atteints de MK comme un risque de maladie coronaire ultérieure et recommandent des conseils de "style de vie" en matière d'athérosclérose et des échographies cardiaques tous les 5 ans. [76]

Parmi les recommandations de SHARE pour le traitement de la MK chez l'enfant: [82]

- Tous les patients diagnostiqués comme atteints de MK et traités par IVIG doivent être traités par

l'aspirine à une dose de 30-50 mg/kg/jour jusqu'à ce que la fièvre se soit calmée pendant 48 heures, que les caractéristiques cliniques s'améliorent et que les taux de CRP diminuent. La dose d'aspirine doit ensuite être réduite à une dose antiplaquettaire de 3 à 5 mg/kg une fois par jour lorsque la fièvre et l'inflammation se sont atténuées.

- Si les anévrismes persistent dans la phase de convalescence de la MK, le traitement antiplaquettaire sous forme d'aspirine à faible dose (3-5 mg/kg) doit être poursuivi à long terme, au moins jusqu'à la résolution des anévrismes.

- Chez les patients présentant des anévrismes des artères coronaires qui se résolvent, l'aspirine à long terme (3-5 mg/kg/jour) doit être envisagée, en tenant compte du rapport risque/bénéfice pour chaque patient.

- Un traitement corticostéroïde doit être administré aux patients atteints de MK sévère :

- a. Qui sont résistants aux IgIV, présentant une fièvre continue et/ou une inflammation persistante ou des signes cliniques ≥ 48 h après avoir reçu des IgIV en dose unique de 2 g/kg. L'administration d'une deuxième dose d'IVIG est laissée à la décision du médecin traitant.
- b. Score de Kobayashi ≥ 5 (Score permettant de prédire l'absence de réponse aux IgIV chez les enfants japonais atteints de MK)
- c. Avec des signes de syndrome d'activation macrophagique

- d. Avec des signes de choc
- e. qui sont âgés de moins d'un an
- f. qui présentent des anévrismes coronaires et/ou périphériques.
 - Si les CS sont indiqués, des régimes spécifiques sont recommandés.
 - Le blocage du TNF-alpha (par exemple l'infliximab) doit être envisagé chez les patients MK présentant une inflammation persistante malgré les traitements par IVIG, aspirine et CS.
 - Si des symptômes d'ischémie ou d'obstruction apparaissent chez un patient atteint de MK, un cardiologue pédiatrique/chirurgien cardiaque/radiologue interventionnel doit être consulté immédiatement.
 - L'immunisation par tous les vaccins doit être reportée d'au moins 6 mois après un épisode de MK traité par IVIG. [82]

D'autres recommandations plus spécialisées et détaillées sont disponibles.

5. Pronostic :

Un diagnostic et un traitement précoces sont la clé d'une bonne évolution de la MK.

Le pronostic à moyen et long terme est généralement excellent après un traitement approprié. La majorité des patients ne présentent pas de complications cardiaques ou d'autres complications systémiques selon l'expérience de 30 ans d'un centre unique. [53]

Le taux de mortalité a diminué avec l'avènement du traitement par IgIV. Il est faible (<0,5 %), le risque le plus élevé se produisant dans la première année après le début de la maladie dû à un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant des anévrismes géants. [77]

La plupart des patients sans modification des artères coronaires sont considérés comme ayant un bon pronostic. Généralement, le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de MK sans modifications luminales des artères coronaires est comparable à celui de la

population générale. Pour tous les autres patients, la sévérité des anomalies lumineuses et les séquelles qui peuvent en résulter définissent le risque individuel. Le risque de rechutes dans la MK est relativement faible, et a été rapporté égal à 2,9% chez les enfants japonais. [76]

Il est essentiel de mener des études prospectives et longitudinales sur la population croissante d'adultes ayant eu une MK dans l'enfance pour évaluer les évolutions à long terme. [74]

Tous les enfants ayant eu la MK, devraient subir une évaluation des facteurs de risque et devraient recevoir des conseils concernant un mode de vie sain et l'évitement des facteurs de risque cardiaque modifiables, tels que l'obésité, le tabagisme et la sédentarité. [77]

*La Granulomatose
avec polyangéite (GPA)*

La GPA est une vascularite nécrosante systémique pauci-immune des petits et moyens vaisseaux associée à une inflammation granulomateuse. La forme classique de la GPA présente une triade d'atteinte des voies respiratoires supérieures et inférieures avec une manifestation rénale se présentant comme une glomérulonéphrite à croissants (GN) pauci-immune. [90]

Décrite pour la première fois comme une variante de la PAN en 1931 par Klinger¹ et reconnue comme une entité distincte en 1936 par Wegener. [91] Elle intéresse habituellement l'adulte, entre l'âge de 40 et 60 ans.[92] avec une prédilection pour l'appareil respiratoire et le rein.

Les formes pédiatriques, plus rares, partagent certaines caractéristiques avec la forme de l'adulte mais présentent certaines autres spécificités. [93] Très peu de données épidémiologiques et cliniques sont disponibles du fait du faible effectif de patients concernés, et la plupart des données sur la GPA proviennent de la littérature des adultes.[94] La maladie débute à l'adolescence d'après la majorité des séries rapportées, un début plus précoce n'a été que rarement rapporté. [95]

La GPA peut se présenter sous diverses combinaisons de caractéristiques cliniques non spécifiques en fonction des organes affectés. [96] Le diagnostic repose sur les manifestations cliniques ainsi que sur les preuves histologiques d'une vascularite nécrosante ou d'une inflammation granulomateuse. [96] La présentation clinique est souvent plus atypique que chez l'adulte et marquée par une longue latence entre la présentation clinique et le diagnostic, et ceci d'autant plus que les ANCA peuvent être négatifs initialement. [95]

Il s'agit d'une maladie multisystémique qui touche les oreilles, le nez, le larynx, les yeux, les poumons, les reins, la peau, le cœur, les articulations et le SNC. La GN nécrosante est fréquente et constitue un facteur déterminant important du pronostic.[11] Elle est souvent positive pour les ANCA (PR3-ANCA). [91]

1. Epidémiologie :

La GPA peut survenir à tout âge ; cependant, plus de 85 % des cas surviennent après l'âge de 19 ans, le pic d'incidence se situant entre 40 et 60 ans. [92]

Bien que l'épidémiologie du GPA chez les enfants soit mal décrite, la maladie est présente dans la population pédiatrique, [11] et parmi les VAA survenant dans l'enfance, la GPA est la forme la plus courante. [97]

Chez les adultes, le taux d'incidence de la GPA est d'environ 1:100 000, ce qui contraste directement avec la population pédiatrique où l'incidence du GPA est d'environ 1:1 000 000. [92]

Dans la population pédiatrique, la maladie a tendance à se manifester au cours de la deuxième décennie [11] et l'âge moyen de début de la maladie est d'environ 14 ans avec une prédominance féminine. [94]

L'incidence de la GPA est décrite comme étant plus élevée sous des latitudes plus élevées, comme en Norvège et dans certaines régions du Royaume-Uni. [94]

2. Etio-physiopathologie :

La cause de la GPA est inconnue. Des causes comme les infections virales, l'exposition à la silice, certains médicaments ou le portage nasal de *Staphylococcus aureus* ont été proposées, mais comme d'autres maladies auto-immunes systémiques polygéniques, elle est probablement le résultat d'interaction entre des facteurs génétiques, des facteurs épigénétiques et des facteurs environnementaux qui prédisposent les sujets à la perte d'autotolérance.

L'association avec des ANCA, leur confère un rôle dans la pathogenèse et peut également déterminer l'étendue ou la gravité des manifestations de la maladie, étant plus fortement associée à une maladie généralisée qu'à une maladie limitée. [94]

Pathogénie : Voir la pathogénie des vascularites ANCA positifs [11]

3. Critères de classification :

Tableau 7: Critères finaux de l'EULAR/PRINTO/PRES de la GPA pédiatrique et définition de la classification : [24]

Critère	Glossaire
1. Histopathologie	Inflammation granulomateuse dans la paroi d'une artère ou dans la zone périvasculaire ou extravasculaire.
2. Atteinte des voies aériennes supérieures	Écoulement nasal chronique purulent ou sanglant ou épistaxis/croutes/ granulomes récurrents Perforation de la cloison nasale ou déformation du nez en selle Inflammation chronique ou récurrente des sinus
3. Atteinte laryngo-trachéo-bronchique	Sténoses sous-glottiques, trachéales ou bronchiques
4. Atteinte pulmonaire	Radiographie ou scanner thoracique montrant la présence de nodules, de cavités ou d'infiltrats fixes.
5. ANCA	Positivité des ANCA par immunofluorescence ou par ELISA (MPO/p ou PR3/c ANCA)
6. Atteinte rénale	Protéinurie >0,3 g/24 h ou rapport albumine/créatinine urinaire >30 mmol/mg sur un échantillon ponctuel du matin. Hématurie ou cylindres de globules rouges :>5 globules rouges / champ de haute puissance ou des cylindres de globules rouges dans le sédiment urinaire ou ≥2+ sur la bandelette urinaire. Glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune
Définition de la classification de l'EULAR/PRINTO/PRES-Ankara 2008 pour la GPa:	Au moins trois des six critères suivants : Histopathologie Atteinte des voies aériennes supérieures Sténoses laryngo-trachéo-bronchiques Atteinte pulmonaire Positivité des ANCA Atteinte rénale

La sensibilité et la spécificité des critères de l'EULAR/PRINTO/PRES sont respectivement de 93 % et 99 % pour différencier la GPA des autres formes de vascularite chez les jeunes. [11]

4. Diagnostic positif :

4-1- Diagnostic clinique :

D'un point de vue clinique, la GPA se présente sous deux formes :

- une forme principalement granulomateuse avec une maladie essentiellement localisée avec une évolution chronique. [11] La forme localisée est habituellement limitée aux VAS, [98] définie par l'absence d'atteinte rénale ou d'altération de l'état général et n'engagent pas le pronostic vital. Elle est plus fréquente chez l'enfant que l'adulte et elle est de diagnostic difficile. [99]

- une forme de "vraie" vascularite des petits vaisseaux, aiguë et floride caractérisée par une hémorragie pulmonaire sévère et /ou une vascularite rapidement progressive ou une autre manifestation vasculitique sévère. [11]

Un suivi régulier de l'enfant est nécessaire devant la potentielle évolution des formes localisées/limitées de la GPA en formes généralisées/diffuses. [99]

Les traits caractéristiques de la GPA infantile comprennent des granulomes nécrosants des voies respiratoires supérieures et inférieures, une vascularite nécrosante et une GN. [100] Elle est fréquemment annoncée par la présence de symptômes constitutionnels tels que la fièvre, l'anorexie et la perte de poids.[100] et plus de 80% des patients dans de nombreuses cohortes ont signalé des symptômes constitutionnels. [90] Initialement, les symptômes non spécifiques ou les formes localisées peuvent faire du diagnostic un véritable défi. [101]

Les caractéristiques cliniques les plus courantes à la présentation sont l'atteinte des VAS(82 %), la néphropathie (65 %) et l'atteinte des voies respiratoires inférieures (61 %). [40]

- **Manifestations cutanées :**

Les patients pédiatriques ayant une atteinte cutanée présentent le plus souvent un purpura palpable, une vascularite leucocytoclastique et des résultats positifs des sérologies ANCA cytoplasmique ou PR3-ANCA. [91]

L'atteinte cutanée est signalée dans environ 50 % des cas. La présentation initiale avec une atteinte cutanée est moins fréquente, se produisant dans 8,6-13% des cas. [11]

Les manifestations cutanées varient et peuvent se présenter sous forme de papules, de nodules, d'ulcérations cutanées à type de PG,[102]de purpura, d'érythème, de lésions urticariennes, de pétéchies, de lésions ulcératives et nécrotiques,[11] des papules acnéiformes, de lésions de type folliculite, [91]ou de type érythème noueux, [103] de papules polymorphes contenant souvent des tissus nécrotiques et rarement des éruptions vésiculobulleuses. [104]

Les ulcérations observées au cours du PG ulcéreux dans sa forme classique sont douloureuses, récurrentes avec bordure violacée irrégulière, sous-minée et nécrotique. [105]



Fig. 39.: Éruption vasculitique du visag semblables dans la GPA.[11]



Fig. 40: GPA se présentant sous forme d'ulcérations à celles du PG chez un enfant.[102]

Chez les enfants, le purpura palpable est la manifestation cutanée la plus fréquente. Les extrémités, en particulier les jambes et les pieds, sont les sites les plus courants, mais le visage est souvent affecté dans la variante prolongée. [103]



Fig. 41: Purpura palpable chez un enfant de huit ans chez qui on a diagnostiqué une GPA avec une vascularite leucocytoclastique touchant les membres supérieurs et inférieurs.[90]



Fig. 42: Manifestations cliniques cutanées d'une fille de 14 ans atteinte de GPA. **a** Présentation précoce comprenant un purpura palpable. **b, c** Évolution de l'éruption cutanée en bulles et en ulcérations. **d** Résolution de l'éruption cutanée 2 mois après l'administration de Rituximab.[104]

Les manifestations cutanées et les résultats histopathologiques varient, mais les lésions acnéiformes peuvent être une manifestation cutanée de la maladie propre à ce groupe d'âge. Sur les 19 patients présentant une atteinte cutanée, dans l'étude rétrospective de Wright,[91] 26,3 % ont développé des papules acnéiformes et de type folliculite ; 84,2 % étaient positifs aux ANCA cytoplasmiques; et 78,9 % étaient positifs à la protéinase 3-ANCA.



Fig. 44: Un garçon de 17 ans atteint de GPA avec de GPA des nodules acnéiformes sur le front [91]



Fig. 43 : Un garçon de 6 ans atteint de GPA présentant une papule purpurique au bras [91]



Fig. 45: Une jeune fille de 17 ans présentant une profonde ulcération acnéiforme de la joue gauche et une ulcération partiellement cicatrisée avec des modifications cribriformes de la joue droite.[91]

Bien qu'aucune lésion unique ne soit pathognomonique et que les signes cutanés caractéristiques puissent survenir dans le cadre d'autres processus, la connaissance des caractéristiques histopathologiques variables de ces manifestations et des lésions couramment associées dans cette population peut aider à établir un diagnostic plus précoce. [91]

Les lésions cutanées doivent être considérées conjointement avec les autres manifestations.[11] Si un enfant ou un adolescent présente de multiples symptômes non spécifiques et une atteinte cutanée étendue, il est vital d'envisager rapidement un diagnostic de GPA afin d'initier un traitement approprié. [104] Nous relatons quelques cas cliniques rapportés, dans lesquelles les manifestations cutanées étaient d'un grand aide diagnostique.

- Un rapport de cas a décrit un enfant présentant des lésions acnéiformes nodulaires et nécrotiques principalement sur le front, qui ont ensuite évolué vers des ulcères sur les bras et les fesses, mais d'autres caractéristiques de la GPA ont également été identifiées lors de la présentation. [11]

- Un cas d'un garçon de 12 ans présentant des ulcérations de type PG sur ses extrémités inférieures comme manifestation initiale de la GPA malgré des c-ANCA négatifs. Il faut se fier aux indices cliniques et pathologiques lorsque la confirmation sérologique est négative.[102] Dans le cas de lésions de type PG, il faut toujours envisager, et exclure, une étiologie sous-jacente de l'ulcération. [102]

- **Manifestations respiratoires hautes**
- **Manifestations respiratoires basses**
- **Manifestations rénales**
- **Manifestations cardio-vasculaires**
- **Manifestations rhumatologiques**
- **Manifestations ophtamologiques**
- **Manifestations Neurologiques**
- **Manifestations Gastro-intestinales**
- **Autres manifestations cliniques**

4-2- Diagnostic paraclinique :

a- Résultats biologiques :

La présence d'ANCA est considérée comme un marqueur diagnostique très utile de la GPA.[106] Le dépistage des ANCA est désormais inclus dans les critères de classification de la GPA chez l'enfant. [104] L'IIF et l'ELISA sont toutes les deux utilisées en routine à des fins de diagnostic.

Typiquement, la GPA est associée à une coloration cytoplasmique des ANCA sur l'IIF, et l'ELISA révèle des PR3-ANCA. Cependant, des p-ANCA avec une spécificité MPO-ANCA peuvent également être trouvés. Les formes de GPA ANCA-négatives sont bien décrites chez les enfants, jusqu'à 40% des cas.[106] L'utilisation des ANCA pour le suivi longitudinal de l'activité de la maladie n'est pas fiable pour de nombreux patients, bien qu'ils puissent être utilisés chez certains individus à cette fin.

Les autres résultats non spécifiques fréquemment observés comprennent une légère anémie normochrome normocytaire associée à une leucocytose et une thrombocytose. La VS et la CRP sont fréquemment élevées. Une élévation des immunoglobulines (IgG polyclonales) peut également appuyer le diagnostic. Les manifestations biologiques liées à l'atteinte rénale comprennent une hématurie et une protéinurie à la bandelette urinaire, un rapport protéines/créatinine élevé, une créatinine sérique élevée et d'autres caractéristiques biologiques associées à l'insuffisance rénale. [11]

b- Résultats radiologiques :

La radiographie/TDM du thorax peut mettre en évidence des infiltrats pulmonaires ou des lésions nodulaires et/ou cavitaires discrètes;[11] les résultats radiologiques pulmonaires les plus courants sont les nodules pulmonaires, ils ont tendance à caviter sans traitement et une cicatrisation locale est possible.[40] Les images interstitielles diffuses, sont le plus souvent en rapport avec des hémorragies alvéolaires. Les adénopathies médiastinales et les épanchements pleuraux sont moins fréquents chez l'enfant. Les lésions pulmonaires sont plus évidentes et plus précoces à la TDM qui permet, en outre, de renseigner sur l'état des voies aériennes lorsqu'elles sont infranchissables au fibroscope. [93]

Les radiographies/ TDM des sinus peuvent être anormales et les images du cou peuvent révéler une sténose sous-glottique. Chez un enfant présentant un stridor, une laryngoscopie avec biopsies de toute lésion des voies respiratoires peut être utile pour le diagnostic.

De plus en plus, l'IRM joue un rôle dans l'imagerie de la GPA, y compris pour les lésions orbitaires, des voies respiratoires et du SNC. [11]

c- Résultats histologiques :

Le dosage des ANCA est utile pour le diagnostic mais pour le confirmer il faut une biopsie tissulaire. [107] La GPA est une vascularite granulomateuse nécrosante, affectant principalement les petits vaisseaux qui sont infiltrés par des leucocytes polymorphonucléaires suivis de cellules mononucléaires. Les granulomes sont particulièrement observés dans les voies respiratoires supérieures et inférieures, bien qu'il puisse y avoir une absence des changements histologiques granulomateux classiques, la seule anomalie étant une inflammation chronique.

Les lésions rénales sont variables : une GN focale et segmentaire est le plus souvent rencontrée, bien qu'une GN proliférative diffuse avec croissants soit observée chez les personnes présentant une évolution clinique rapidement progressive et un déclin fonctionnel rénal marqué. Les granulomes sont souvent absents dans les biopsies rénales.

Les biopsies cutanées peuvent apporter des preuves à l'appui du diagnostic de GPA.[11] Bien que le GPA soit prototypiquement associé à une vascularite granulomateuse, l'histopathologie du purpura révèle souvent une vascularite leucocytoclastique sans présence de granulomes. Dans certains cas, des granulomes nécrosants basophiles peuvent être observés dans le derme. [104]

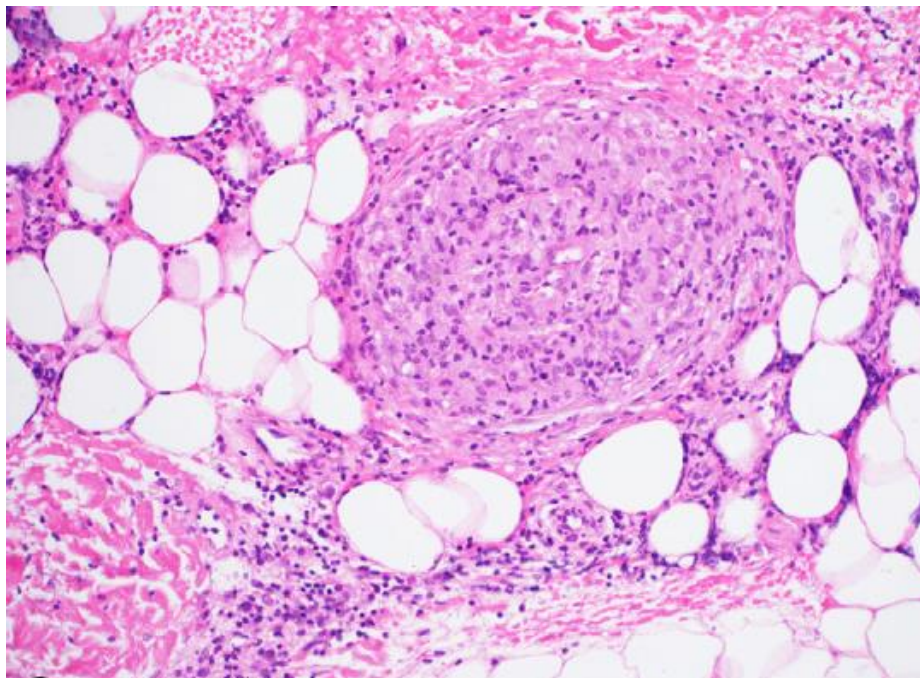


Fig. 46: L'examen microscopique d'une papule purpurique sur le bras d'un enfant de 6ans atteint de GPA révélant une vascularite granulomateuse avec des plasmocytes et des histiocytes présents à la fois dans les parois et les lumières de plusieurs vaisseaux sanguins.[91]

4-3- Diagnostic différentiel :

Dans la population pédiatrique, il y a plus de confusion diagnostique avec les infections virales générales ou les causes iatrogènes, due à la fréquence des symptômes non spécifiques.

La vascularite granulomateuse elle-même n'est pas limitée à la GPA, mais peut également être le résultat d'autres vascularites systémiques telles que la GEPA, une maladie néoplasique, des infections dont l'herpès et la syphilis, des maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la sarcoïdose.

La vascularite leucocytoclasique, peut être causée par des maladies infectieuses, une VIgA, une hypersensibilité médicamenteuse, une vascularite urticarienne et une maladie du tissu conjonctif.[104]

Les diagnostics différentiels importants de la GPA chez les enfants sont résumés dans le **Tableau 8:** [11]

Tableau 8 : Diagnostics différentiels importants de la GPA

- **Autres vascularites primaires :** GEPA, VIgA, PAM, PAN
- **Glomérulonéphrites primaires et post-infectieuses :** par exemple, glomérulonéphrite membranoproliférative ou membranaire, glomérulonéphrite poststreptococcique.
- **Maladie auto-immune, auto-inflammatoire et immunodéficience primaire :** LED, sarcoïdose, syndrome de Blau, polychondrite récurrente, pyoderma gangrenosum, maladie granulomateuse chronique, déficit en TAP1.
- **Infections :** infection mycobactérienne, endocardite bactérienne subaiguë, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique.
- **Malignité :** lymphome, leucémie, neuroblastome, rhabdomyosarcome de l'orbite, troubles histiocytaires et autres malignités peuvent imiter la GPA.
- **Divers :** cocaïne, lévamisole

5. Prise en charge thérapeutique :

Il n'existe pas de consensus ni d'essai randomisé contrôlé pour le traitement des patients pédiatriques atteints de GPA. [40] Le traitement a été adapté à partir de l'expérience acquise sur la GPA chez l'adulte.[94] Selon les recommandations les plus récentes de l'EULAR, de fortes doses de CS et de CP ou de RTX sont utilisées pour l'induction. Par la suite, l'AZA, le MTX, le léflunomide, le MMF et le RTX avec de faibles doses de CS constituent le traitement de base pour le maintien de la rémission.[40]

La morbidité et la mortalité rénales sont une préoccupation majeure dans les VAA. Ainsi, la thérapie visant à préserver la fonction rénale est un thème récurrent dans le traitement. [11]

Les lésions des voies respiratoires ont tendance à être moins sensibles au traitement systémique par le CP, mais le RTX s'est révélé prometteur pour les lésions trachéobronchiques. La majorité des patients présentant une atteinte sous-glottique et/ou trachéale auront besoin d'une intervention chirurgicale pour maintenir les voies respiratoires avec une surveillance et un traitement à vie. [98]

Les recommandations consensuelles européennes pour le traitement des vascularites pédiatriques rares-l'initiative SHARE, ont également permis l'utilisation des recommandations de l'EULAR sur les VAA de l'adulte (2013) chez les patients pédiatriques atteints des VAA et fournissent d'autres recommandations spécifiques supplémentaires :

- Le traitement par un agent biologique peut être indiqué chez les patients ayant une atteinte organique critique ou mettant en jeu le pronostic vital et qui n'ont pas répondu au traitement standard, ou chez les patients chez qui la toxicité du CP suscite des inquiétudes.
- En cas de traitement par un agent biologique, la thérapie de déplétion des lymphocytes B doit être le traitement de premier choix.
- Il est recommandé d'ajouter du cotrimoxazole au traitement pour aider à prévenir une infection bactérienne, la pneumocystose ou la PJP et les rechutes au niveau des VAS. [29]

6. Evolution-Pronostic :

La GPA, une des VAA, est l'une des vascularites les plus sévères, caractérisée par des rechutes et une incidence élevée d'insuffisance rénale. [103]

Les épisodes infectieux peuvent déclencher des rechutes. À titre d'exemple, des études à long terme ont démontré que le portage nasal chronique de *Staphylococcus aureus* est un facteur de risque majeur de rechute de la GPA, en conjonction avec la persistance des ANCA. [11]

La mortalité liée à la GPA dans une série pédiatrique était de 12 % sur une période de 17 ans. Une autre série pédiatrique de GPA a rapporté 40 % d'IRC à 33 mois de suivi malgré le traitement.[11] Lorsqu'elle n'est pas traitée, la GPA a un taux de mortalité proche de 100 % au cours de la première année, et quel que soit le traitement, jusqu'à 60 % des patients connaissent des poussées ultérieures de la maladie. [94]

*La Granulomatose éosinophilique
avec polyangéite (GEPA)*

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), connue sous le nom de syndrome de Churg et Strauss (CSS) jusqu'en 2012, a été incluse dans le spectre des vascularites associées aux ANCA[108] avec la GPA et la PAM. La GEPA étant la plus rare. [109]

C'est une vascularite rare des petits vaisseaux se présentant le plus souvent chez les adultes,[109] avec une incidence annuelle comprise entre 0,5 et 3,1 cas par million/an et un âge moyen au diagnostic de 50 ans.[110] La GEPA pédiatrique (cEGPA) est encore plus rare, l'incidence exacte étant inconnue et la plupart des données se présentant sous la forme de rapports de cas individuels. [111]

Elle a été décrite pour la première fois en 1951 par Jacob Churg et Lotte Strauss comme une triade d'asthme, de périartérite et d'éosinophilie. [94]

Selon les recommandations européennes consensuelles pour le diagnostic et le traitement des vascularites pédiatriques rares-l'initiative SHARE, étant donné qu'il n'existe pas de critères de diagnostic ou de classification pédiatriques pour la GEPA, la définition de Chapel Hill (2012) doit être utilisée pour faire référence à la GEPA dans la population pédiatrique.[29] Ainsi, la GEPA est définie comme une inflammation granulomateuse nécrosante et riche en éosinophiles, touchant souvent les voies respiratoires avec une vascularite nécrosante affectant principalement les petits et moyens vaisseaux en association avec un asthme et une éosinophilie. Les ANCA sont plus fréquents en présence d'une GN. [112]

La plupart des patients présentent une hyperéosinophilie et une atteinte respiratoire, typiquement de l'asthme, mais tout système organique peut être impliqué. [111] En comparaison avec la GEPA de l'adulte, la GEPA pédiatrique comporte plus fréquemment une cardiomyopathie et des infiltrats pulmonaires, tandis que la neuropathie périphérique est moins fréquente chez ces patients. [97]

1. Epidémiologie :

La GEPA est une vascularite rare se présentant le plus souvent chez les adultes,[109] avec une incidence annuelle comprise entre 0,5 et 3,1 cas par million/an et un âge moyen au diagnostic de 50 ans. [110] Dans une population multiethnique en France, la prévalence de la GEPA est deux fois plus élevée chez les patients d'origine européenne que chez les non-Européens. [100]

La GEPA infantile (cEGPA) est encore plus rare. [111] Elle représente moins de 2% des cas de vascularite.[113] Et c'est la plus rare des vascularites à ANCA chez les enfants. [114]

La littérature sur la GEPA pédiatrique est limitée, les données épidémiologiques et les spécificités des cas pédiatriques restent insuffisamment décrites. [113] Ainsi, l'incidence exacte de la GEPA pédiatrique est inconnue et la plupart des données sont fournies sous forme de rapports de cas individuels.[111] Le taux d'incidence annuel de la GEPA rapporté chez les enfants dans une étude suédoise était de 0,4 par million d'enfants. [114]

La GEPA pediatrique a une prédominance féminine marquée par rapport aux adultes. [94] Dans l'étude de Fina et al., elle a décrit une grande série de cas avec 14 patients dont l'âge moyen au moment du diagnostic, était de 12,3 ans, et une revue systématique de la littérature de Zwerina et al. a décrit 33 cas de GEPA pédiatriques dont l'âge moyen était de 12 ans.[94] D'autres données épidémiologiques sont présentées dans le tableau 10.

2. Etio-pathogénie :

➤ Étiologies de la GEPA :

L'étiologie exacte de la GEPA est inconnue.[115] Il a été prouvé qu'elle est associée à l'HLA DRB1*04 et *07 et à l'HLA-DRB4. Cela suggère une forte activation des lymphocytes T CD4+, éventuellement déclenchée par des allergènes, des antigènes, des infections et des vaccinations. Des médicaments peuvent également avoir un rôle pathogénique. Plusieurs rapports ont décrit l'apparition de la GEPA chez des patients recevant des ARLT et des antibiotiques macrolides. Bibby et al. ont étudié l'association entre les ARLT et la GEPA et ils ont conclu que le traitement par les ARLT était une cause suspectée de la GEPA, confirmée dans 114 cas. Le rôle possible du traitement par les ARLT dans la pathogénie de la GEPA est encore incertain. Différentes hypothèses ont été proposées. [115]

➤ **Pathogénie de la GEPA :**

La pathogénie de la GEPA n'est pas bien comprise, mais elle est considérée comme une maladie médiée par les cytokines TH2. [114] Les éosinophiles, les lymphocytes T et B sont considérés jouer un rôle important, de même que les facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces cellules, les éosinophiles sont considérés jouer un rôle prépondérant dans les manifestations cliniques de la GEPA. La prolifération et la maturation des progéniteurs éosinophiles dans la moelle osseuse ainsi que la migration et la survie des éosinophiles dans le sang périphérique sont médiées par un certain nombre de facteurs humoraux, dont l'IL-5 (un élément des cytokines TH2). En effet, Jakiela et al. ont observé la production accrue d'IL-5 dans les voies respiratoires des patients atteints de GEPA active. [108] Ces éosinophiles sécrètent des granules, dont la neurotoxine éosinophile, des protéines basiques majeures, et des protéines cationiques éosinophiles, entraînant la destruction des tissus. [114]

L'IL-10 est une importante cytokine anti-inflammatoire qui inhibe les réponses des lymphocytes T de type Th1. Des taux élevés peuvent influencer la réponse inflammatoire Th2 dérégulée dans la GEPA. Il a été suggéré l'existence de différents sous-ensembles de la maladie dans la GEPA ; par exemple, les patients ANCA-positifs présentent davantage de caractéristiques cliniques et histopathologiques de vascularite des petits vaisseaux, tandis que les patients ANCA-négatifs présentent une infiltration tissulaire. [94] Les anticorps anti-lactoferrine sont présents dans un sous-groupe de patients atteints de GEPA.[114]

3. Critères de classification :

Il n'existe pas de critères de classification internationalement approuvés pour la GEPA chez les enfants. Ainsi, la nomenclature de Chapel Hill 2012 précédemment citée, fournit une définition utile qui peut être utilisée pour les études cliniques pédiatriques. [29]

Selon les critères de classification de l'ACR, un patient doit présenter quatre des six critères suivants pour être classé comme ayant une GEPA : [40]

- Asthme
- Éosinophilie sanguine > 10%
- Mononeuropathie (y compris multiple) ou polyneuropathie,
- Infiltrats pulmonaires non fixes migratoires ou transitoires
- Anomalie du sinus paranasal,
- Biopsie contenant un vaisseau sanguin avec des éosinophiles extravasculaires.

En présence de 4 ou plus de ces critères, la sensibilité est de 85% et la spécificité est de 99,7%. [116]

4. Diagnostic Positif :

Le diagnostic de la GEPA pédiatrique est fréquemment retardé ou manqué, en raison de la manifestation clinique atypique et de la reconnaissance limitée de cette pathologie. [117]

La GEPA se manifeste généralement par de l'asthme, une éosinophilie, une sinusite, des polypes nasaux et des infiltrats pulmonaires. [118] L'atteinte extra-pulmonaire est fréquente avec des manifestations cutanées, cardiaques et gastro-intestinales fréquemment observées, avec parfois une évolution fatale. [119]

Il n'existe pas de critères diagnostiques généralement acceptés pour la GEPA, diagnostiquer la GEPA chez l'enfant est un défi.

Le score ACR est basé sur l'association des six critères cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques, précédemment décrits. Si quatre d'entre eux sont présents, cela permet de confirmer le diagnostic de GEPA avec une sensibilité et une spécificité de 85% et 99,7%, respectivement. Même si les critères d'ACR ne constituent pas une classification diagnostique, ils restent les critères rapportés les plus couramment utilisés. [113]

Cette maladie évolue généralement d'une phase allergique prodromique (asthme et rhinosinusite) à une phase éosinophilique (éosinophilie périphérique et manifestations organiques), et se termine par une phase de vascularite (manifestations cliniques dues à une

vascularite des petits vaisseaux). Cependant, dans certains cas, la phase de vascularite peut être présente dès le début de la maladie.

Le développement des symptômes systémiques, et par conséquent le diagnostic, surviennent avec un retard plus court chez les enfants, principalement pendant la phase éosinophilique et conduisant à une présentation spécifique. [113]

4-1- Diagnostic clinique :

4-1-1- ATCDs :

Des antécédents d'asthme ont été documentés chez 76% des patients dans l'étude d'Eleftheriou. [119]

4-1-2- La présentation clinique typique :

Typiquement, la GEPA est décrite comme une triade pathologique, évoluant d'une phase prodromique caractérisée par de l'asthme, une atteinte ORL comprenant des polypes nasaux, une rhinite allergique, une sinusite récurrente ou chronique, et une otite moyenne sécrétoire, otorrhée chronique, une perte auditive neurosensorielle, une paralysie du nerf facial, à une phase éosinophilique caractérisée par une éosinophilie du sang périphérique et une infiltration éosinophilique de plusieurs organes, en particulier les poumons, le cœur et le système gastro-intestinal, et se terminant par la phase finale de vascularite systémique se manifestant principalement par des lésions cutanées ,une neuropathie périphérique et une atteinte rénale.[117]

Le tableau suivant résume les caractéristiques démographiques et cliniques de la GEPA chez les enfants dans 4 études pédiatriques rétrospectives.

Tableau 9: les caractéristiques démographiques et cliniques de la GEPA chez les enfants [114]

	Zwerina et al. [120]	Gendelman et al [121]	Eleftheriou et al [119]	Fina et al [113]
La date de publication	2009	2013	2016	2018
Le type d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Âge moyen au diagnostic	12	15	14.1	12.3
Nombre de patients (Garçons / Filles)	33 14/19	9 1/8	13 8/5	14 6/8
Ethnicité (nombre de patients)	caucasienne(24) asiatique (8)	caucasienne (8) asiatique (1)	caucasienne (8) asiatique (5)	-
ANCA	25%	Aucun	Aucun (10patients)	31%
Classification utilisée	ACR	ACR, Critères de Lanham	Chapel Hill, ACR et critères de Lanham	ACR, Critères de Lanham
Symptômes constitutionnels	Nondisponible	Non disponible	Non disponible	93%
Atteinte pulmonaire	88	100	69	100
Atteinte des VAS	77	100	38	86
Atteinte cutanée	66	67	61	71
Atteinte rénale	16	0	8	7
Atteinte cardio-vasculaire	55	44	46	57
Atteinte gastro-intestinale	40	67	46	64
Atteinte musculo- squelettique	22	67	38	43
Atteinte du SNC	Nondisponible	56	15	36
Atteinte oculaire	Nondisponible	Non disponible	Nondisponible	Nondisponible

4-1-3- Les principales manifestations cliniques :

- **Manifestations cutané-muqueuses :**

Les manifestations cutanées de la GEPA pédiatrique peuvent varier de lésions discrètes à des lésions diffuses, en plaques, pétéchiales ou purpuriques, similaires à celles de l'adulte.

D'autres manifestations cutanées dans la GEPA pédiatrique comprennent des éruptions décrites comme " maculaires ", " papulaires " ou " maculopapulaires ", [111] des nodules sous-cutanés, des ulcères, un urticaire, une atopie, des ecchymoses, une ischémie digitale et une anéodermie. [114]



Fig. 47: Ecchymoses avec nécrose sur la jambe gauche et cyanose sur le pied droit, avec diminution de la température de la peau chez une fille de 10 ans atteinte de GEPA [122]

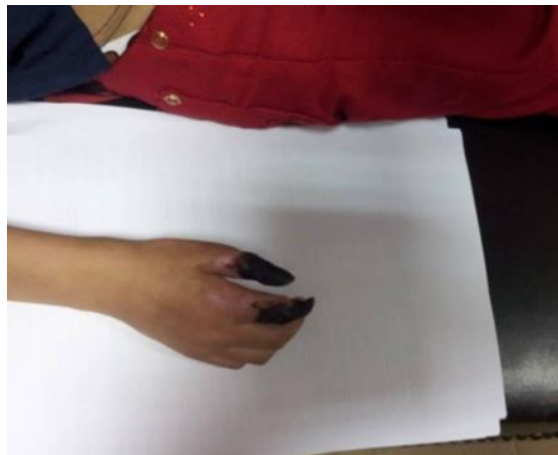


Fig. 48: une gangrène des doigts chez une fille de huit ans atteinte de GEPA[123]

La variété et la distribution des caractéristiques morphologiques et histologiques des

lésions cutanées associées à la GEPA pédiatrique n'ont pas été bien décrites.[111] Dans la plus grande cohorte pédiatrique à ce jour, par Bridges et al, qui est une étude de cas rétrospective de 1946 à 2017. 65 rapports de cas de GEPA pédiatrique ont été initialement identifiés, 50 cas répondaient aux critères de l'ACR pour la GEPA.

Soixante-quatre pour cent (32/50) des patients présentaient des manifestations cutanées, les statistiques sommaires sont présentées dans le tableau 10. 29 cas ont fourni des descriptions morphologiques spécifiques et la localisation des lésions. Les manifestations communes comprenaient un purpura (15/29), des nodules sous-cutanés (8/29) et une éruption maculaire/papulaire/maculopapulaire (8/29). Cette revue a toutefois permis d'identifier douze morphologies cutanées différentes.

Tableau 10: Morphologie des manifestations cutanées de la GEPA [111]

Les manifestations cutanées	Le nombre de patients	Pourcentage (%)
Purpura	15	51.7
Nodules	8	27.6
Eruption maculaire/papulaire/maculopapulaire	8	27.6
Urticaire	4	13.8
Ulcération	3	10.3
Ulcérations orales	3	10.3
Pustules	2	6.9
Livedo reticularis	2	6.9
Dermatite atopique	2	6.9
Vésicules	1	3.4
Érythème polymorphe	1	3.4
Le phénomène de Raynaud	1	3.4

a Trois patients présentaient des éruptions cutanées non spécifiques de vascularite.

L'atteinte cutanée la plus fréquente est le purpura palpable ; Cependant, les manifestations cutanées sont variées, et des manifestations atypiques sont possibles. [111]

Les lésions se sont situées le plus souvent sur les extrémités (26/29). Les autres localisations des lésions sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11: Les localisations des lésions cutanées au cours de la GEPA [111]

Localisation	Le nombre de patients (n=29)	Pourcentage des patients (%)
Extrémités	26	89.7
supérieures et inférieures	15	51.7
supérieures	5	17.2
inférieures	6	20.7
Le tronc	6	20.7
Tête	3	10.3
Muqueuse buccale	3	10.3
Étendue^a	2	6.9

a Description utilisée par le rapport de cas original.

Sur les 50 cas, 64 % (32/50) présentaient des manifestations cutanées. Des biopsies cutanées ont été réalisées dans 23 cas, dont 22 cas ont rapporté l'histopathologie cutanée correspondante, qui a révélé des éosinophiles extravasculaires (15/22), une vascularite (13/22) et des granulomes (5/22). Un seul échantillon de biopsie (1/22) présentait toutes les trois caractéristiques classiques de la GEPA : granulomes, éosinophiles extravasculaires et vascularite. [111]

Un support histologique, y compris une biopsie cutanée, peut fournir des informations spécifiques permettant de distinguer la GEPA d'autres affections en cours. Actuellement, les critères indiquent que la biopsie tissulaire doit présenter une preuve de la présence d'éosinophiles extravasculaires. [111]

Un garçon de 14 ans, ayant une présentation cutanée sévère de la GEPA, précédemment diagnostiqué à tort comme ayant un anthrax cutané, a présenté de multiples lésions ulcéro-nécrotiques larges et profondes dans les extrémités inférieures, datant de 2 mois, qui sont apparues après un contact avec des animaux. La biopsie cutanée était compatible avec une vascularite. Les examens complémentaires effectués ont révélé une éosinophilie et des antécédents d'asthme. Au deuxième jour de son hospitalisation, il a développé une thrombose veineuse profonde. Le diagnostic de GEPA a été établi. [109]



Fig. 49: Figure (A) Lésion ulcéreuse et nécrotique large et profonde d'un diamètre de 12 cm×8 cm sur la malléole latérale droite. (B) La taille et la profondeur de la lésion de la figure A ont été nettement réduites à la fin du 3ème mois par un traitement immunosuppresseur. (C) Lésions nécrotiques plus anciennes autour de la malléole latérale gauche à l'admission, qui semblent être l'escarre noire de l'anthrax cutané.[109]

Autres manifestations cliniques :

- **Manifestations respiratoires hautes/ORL**
- **Manifestations respiratoires basses**
- **Manifestations cardiaques**
- **Manifestations Rénales**
- **Manifestations Gastro-intestinales**
- **Manifestations Neurologiques**
- **Manifestations musculo-squelettiques**

- **Manifestations gynécologiques**

4-1-4- Complications :

Complications thromboemboliques :

La thromboembolie veineuse est une entité bien définie des VAA chez l'adulte, mais il n'y a que peu de rapports de cas dans la GEPA pédiatrique. [109] Les rhumatologues pédiatres doivent être conscients des complications thromboemboliques en tant que séquelles vasculaires de la GEPA. [117]

Complications Cardio-vasculaires :

La myocardite éosinophilique est une complication importante et potentiellement fatale de la GEPA. [29]

4-2- Diagnostic paraclinique :

a- ANCA :

Les patients pédiatriques atteints de GEPA sont souvent ANCA négatifs; la positivité des ANCA est trouvée dans 25% des cas de GEPA pédiatriques, généralement avec un profil p-ANCA ou une spécificité MPO.[118] Ainsi, les ANCA sont moins fréquemment associés à la GEPA qu'à d'autres VAA. [119]

b- Autres marqueurs de l'inflammation :

Les réactifs de la phase aiguë sont élevés au cours de la maladie active. [40]

c- Histologie :

L'histopathologie reste le gold standard pour le diagnostic de la GEPA, et pour exclure d'autres types de vascularite. [113] Les caractéristiques histologiques de la vascularite comprennent des éosinophiles extravasculaires, la formation de granulomes et des changements nécrosants dans les petits et moyens vaisseaux. [109]

Les biopsies cutanées sont une option intéressante pour le diagnostic, comme le suggèrent les résultats de l'étude de Fina et al. [113] La biopsie cutanée est relativement facile à réaliser et moins invasive, moins coûteuse et moins risquée que la biopsie d'autres systèmes organiques. [111]

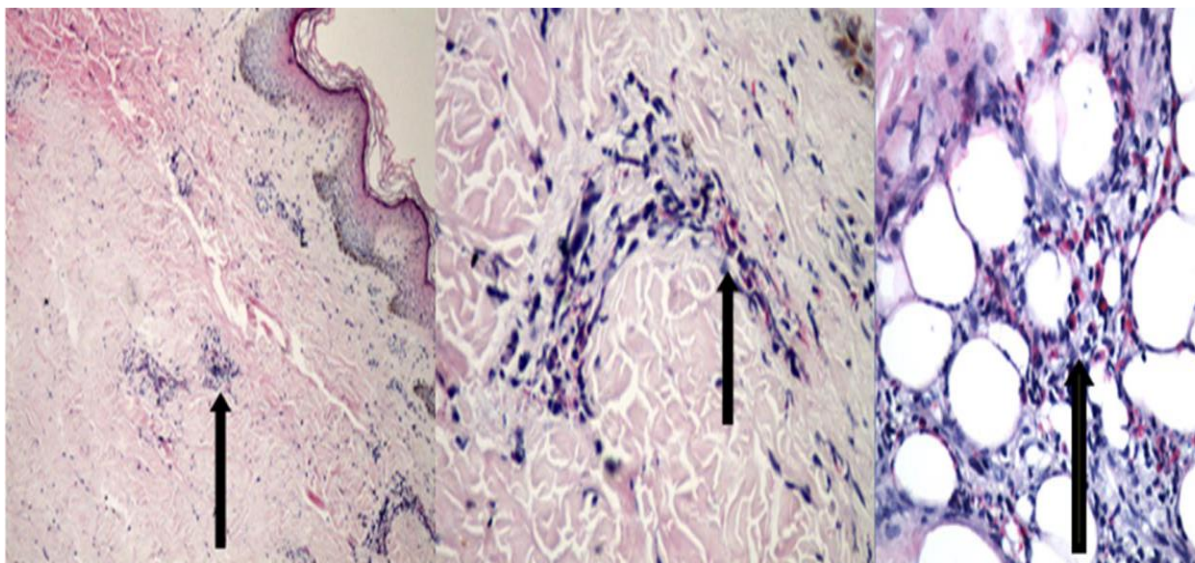


Fig. 50: Biopsie cutanée chez un garçon de 14 ans atteint de GEPA : le grossissement par balayage montre une vascularite éosinophile nécrosante. Aux grossissements $\times 100$ et $\times 200$, l'infiltrat comprend principalement des éosinophiles et de la nécrose dans certains foyers du tissu adipeux.[110]

Comme chez les patients adultes, la présence simultanée des trois caractéristiques pathologiques classiques est rare chez les enfants.[111] Aucun des douze enfants ayant subi un prélèvement biopsique dans l'étude de Fina et al. n'a présenté la combinaison de ces lésions en microscopie. Les infiltrats éosinophiliques étaient la lésion la plus fréquente (67% des patients) alors que la vascularite nécrosante était la constatation histologique la moins fréquente (17%). [113]

d- Imagerie :

Même en l'absence de symptômes respiratoires, des signes compatibles avec une GEPA typique peuvent être trouvés à l'imagerie. Il est impératif d'examiner les voies respiratoires avec des méthodes d'imagerie avancées dans de tels cas. Une imagerie et une anatomo-pathologie détaillées permettront de déterminer le diagnostic exact en cas de suspicion d'GEPA sans symptômes respiratoire. [110]

e- Explorations Cardiaques :

D'après les recommandations consensuelles européennes- l'initiative SHARE- pour le diagnostic de la GEPA pédiatrique concernant l'atteinte cardiaque, la myocardite éosinophilique est une complication importante et potentiellement fatale de la GEPA. Une évaluation minutieuse du cœur, y compris l'ECG et l'échocardiographie pour cette manifestation organique spécifique, est justifiée dans tous les cas. Une biopsie myocardique doit être envisagée chez certains patients. [29]

De manière intrigante, des anomalies dans l'IRM cardiaque ont également été décrites chez des patients ne présentant aucun symptôme clinique et dont le bilan cardiaque était par ailleurs normal. Ainsi, Eleftheriou suggère qu'en dehors de l'évaluation clinique, le dépistage de l'atteinte cardiaque liée à la GEPA devrait inclure l'électrocardiographie, l'échocardiographie, l'IRM cardiaque et la mesure de la troponine plasmatique afin de détecter précocement l'atteinte myocardique. [119]

4-3- Diagnostic différentiel :

Selon les recommandations consensuelles européennes- l'initiative SHARE : Les diagnostics différentiels d'infection parasitaire, d'hyperéosinophilie primaire/syndrome hyperéosinophilique et de leucémie éosinophilique doivent être exclus chez tout patient pédiatrique pour lequel la GEPA est suspectée. [29]

En l'absence de preuves cliniques ou histologiques de vascularite, il est généralement difficile de différencier la GEPA des autres troubles éosinophiliques systémiques affectant la population pédiatrique (tableau 12). [119]

La GEPA doit être distinguée d'une vascularite nécrosante similaire, à savoir la PAN, par la présence de granulomes extravasculaires riches en éosinophiles. Les autres principaux diagnostics différentiels sont la PAM et la GPA. [110]

**Tableau 12: Diagnostics différentiels d'une éosinophilie sanguine périphérique
significative.[119]**

Troubles allergiques	Asthme ; rhinite allergique ; dermatite atopique ; oesophagite à éosinophiles.
Hypersensibilité médicamenteuse	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ; autres réactions médicamenteuses variées
Infection	L'anguillulose , Ankylostomose, filariose, giardia, gale, myiase isosporose, myosite de sarcocystosemyosite, tuberculose chronique, scarlatine en voie de guérison, coccidioïdomycose, aspergillose broncho-pulmonaire allergique, VIH
Maladies néoplasiques	Syndrome hyperéosinophilique primaire (ou néoplasique) (particulièrement associé aux mutations de FIP1L1-PDGFR α) ; leucémie éosinophilique aiguë et chronique ; autres néoplasmes myéloprolifératifs (tels que ceux associés à la mutation du gène codant pour la protéine kinase JAK2) ; leucémie myéloïde chronique (associée à la mutation du gène de fusion BCR-ABL) ; néoplasmes lymphoïdes (lymphome à cellules B, lymphome lymphoblastique à cellules T) ; syndrome de Sézary (lymphome cutané à cellules T) ; mastocytose systémique ; adénocarcinome d'organe solide.
Troubles inflammatoires	EGPA ; GPA ; dermatomyosite (DM) ; sarcoïdose ; maladie inflammatoire de l'intestin (IBD) ; sclérose systémique progressive (SSc) ; fasciite éosinophile; LES; MB ; maladie à IgG4 ; Le syndrome de Sweet (SS)
Autres	Insuffisance surrénalienne ; syndromes induits par des toxines ; exposition aux radiations ; La maladie des embolies de cristaux de cholestérol syndromes d'immunodéficience primaire ; syndrome lymphoprolifératif auto-immun; Maladie du greffon contre l'hôte

5. Traitement :

Il y a peu d'essais randomisés contrôlés chez les patients atteints de GEPA. En général, l'approche thérapeutique et les stratégies de prise en charge des VAA pédiatriques sont extrapolées à partir des études menées chez l'adulte. [114]

Les corticostéroïdes constituent le traitement initial de base des patients pédiatriques atteints de GEPA, mais des effets secondaires liés aux stéroïdes surviennent régulièrement. [108]

Dans les cas graves et réfractaires, les immunosuppresseurs, dont le cyclophosphamide, sont souvent utilisés. Dans les séries de GEPA pédiatriques précédemment rapportées, l'approche générale était l'induction de la rémission (corticostéroïdes à forte dose seuls ou associés à un autre immunosuppresseur), suivie d'un traitement d'entretien de la rémission (corticostéroïdes à plus faible dose ou associés à un immunosuppresseur d'entretien) ou de l'institution d'un traitement de seconde ligne en cas d'échec de l'induction. Comme traitement de seconde ligne, des immunosuppresseurs tels que le CP, l'AZA et le MMF ont été utilisés. [108]

Récemment, des thérapies ciblées utilisant l'omalizumab et le rituximab ont été utilisées avec succès pour traiter les patients pédiatriques atteints de GEPA réfractaire. [108] Un médicament assez nouveau, le mépolizumab, un anti-IL-5, est utilisé pour les cas réfractaires, mais des études supplémentaires sont nécessaires. [94]

6. Evolution-Pronostic :

La GEPA pédiatrique est une vascularite potentiellement mortelle. [108] Elle semble avoir un pronostic relativement mauvais et présente des évolutions bien pires avec un taux de rechute et de mortalité plus élevé que chez l'adulte, ce qui s'explique en partie par le retard de diagnostic et l'évolution plus rapide de la maladie chez les enfants et la fréquence relativement élevée de l'atteinte cardiaque. Par conséquent, il est essentiel d'établir un diagnostic rapide de la GEPA chez les enfants. [117] [118]

Les enfants ont tendance à avoir plus de rechutes.[94] Dans une étude rétrospective française portant sur 35 patients atteints des VAAs suivis pendant une durée moyenne de 8 ans, les taux de rechute allaient jusqu'à 50 % dans les cas de GEPA. [118]

Zwerina et al. ont démontré que la GEPA a un taux de mortalité plus élevé chez les enfants que chez les adultes (19% contre 5% chez les adultes). Gendelman et al. ont rapporté un taux de mortalité de 21%. Deux patients sont décédés peu de temps après le refus ou l'arrêt du traitement. [110]

La sévérité de l'atteinte cardiaque est un facteur déterminant du pronostic. [113] La plupart des causes de décès rapportées dans la GEPA pédiatrique sont l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie et la perforation intestinale.[110] Ainsi que la polyneuropathie des membres inférieurs. [114]

Les troubles neurologiques peuvent persister malgré le traitement. [110] L'asthme et la sinusite chronique font partie des séquelles fréquentes de l'AAV notamment dans la GEPA. [118]

Contrairement aux autres VAA, l'atteinte rénale est généralement légère et tend à ne pas évoluer vers une insuffisance rénale terminale. [118] L'établissement d'un diagnostic opportun de la GEPA chez l'enfant et la mise en place d'un traitement agressif et approprié dès que le diagnostic est établi sont essentiels pour réduire la morbidité et la mortalité chez les patients pédiatriques atteints de GEPA. [117] [119]

*La vascularite
à immunoglobulines A (VIGA)*

Le purpura rhumatoïde (PR), ou maladie de Schönlein Henoch, récemment renommé vascularite à IgA (VIgA)[124] est une vascularite systémique dysimmunitaire atteignant les vaisseaux de petit calibre;[125]c'est la vascularite systémique la plus fréquente de l'enfant[126].

Elle touche préférentiellement l'enfant et l'adolescent, moins fréquente chez l'adulte et rare chez le nourrisson.[125]

Il s'agit d'une vascularite leucocytoclassique des petits vaisseaux avec, en règle, des dépôts tissulaires de complexes immuns d'immunoglobuline A (IgA),[127]qui fait probablement intervenir une réaction auto-immune déclenchée par des stimuli antigéniques variables notamment infectieux.[125]

Sur le plan clinique, la maladie est définie par l'association de signes cutanés, articulaires et gastro-intestinaux qui peuvent survenir sous forme de poussées successives. L'atteinte rénale, inconstante, peut être sévère.[128]

Son diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique. Le diagnostic est aisé en présence de purpura caractéristique, mais il est plus difficile lorsque celui-ci succède aux manifestations extra-cutanées.[129] Les présentations cliniques caractéristiques combinées aux découvertes histopathologiques de la vascularite leucocytoclastique (LCV) et des dépôts immuns IgA dans les parois des vaisseaux et/ou les glomérules augmentent la sensibilité et la spécificité diagnostiques.[130]

Dans l'immense majorité des cas, la VIgA est une affection bénigne. Cependant, elle peut être redoutable, du fait de la survenue de complications digestives qui conditionnent le pronostic vital immédiat et des complications rénales qui mettent en jeu le pronostic à long terme pouvant conduire à l'insuffisance rénale chronique.[125]

Le traitement se résume à la surveillance en dehors des formes compliquées.[131]

1. Epidémiologie :

Bien qu'il puisse survenir à tout âge, la VIgA est en très grande majorité une maladie de l'enfance.[132] Elle est la vascularite la plus courante chez les enfants, avec une incidence de 10 à 20 cas pour 100 000 enfants/an.[133] Les Asiatiques ont l'incidence la plus élevée. Comme cette maladie est auto-limitée, sa véritable incidence peut être sous-déclarée.[134]

Cependant, l'absence de registre national ne nous permet pas d'apprécier sa fréquence sur le plan national.[135]

Le PR est le plus souvent considéré comme une pathologie de la deuxième enfance, dont le maximum de fréquence se situe entre six et huit ans.[135] Les caractéristiques cliniques du HSP peuvent être atypiques aux extrêmes de l'âge. La gravité a tendance à être plus douce chez les nourrissons de moins de 2 ans et pire chez les adultes.[132]

Dans la plupart des études, une prédominance masculine était retrouvée.[135] La plupart des patients sont présents de l'automne au printemps et la VIgA fait souvent suite à une infection respiratoire.[132]

Le tableau 13, suivant résume les résultats épidémiologiques de quelques études à propos de la VIgA chez l'enfant :

Tableau 13 : Les résultats épidémiologiques de quelques études à propos de la VIgA chez l'enfant

Etudes	Nombre de cas	Age moyen	Sexe ratio Garçon/fille
une étude au service de pédiatrie B de CHU Mohamed VI de Marrakech du 1er janvier 2007 au 30 septembre 2011[136]	42 cas Agés de 3 à 15 ans	la majorité des cas ont un âge entre 4 et 10ans (84%)	Ratio Garçon/fille=0.93 Garçons (n=19;48.7%) Filles(n=20;51.3%)
une étude rétrospective au service de pédiatrie 4 de l'hôpital d'enfant de Rabat (HER) sur une période de 10 ans et 6 mois, du 12 avril 2008 au 25 octobre2018.[137]	46 cas âgés de 2 à 14 ans	7.5 ans	filles (n=26;57%) garçons (n=20 ;43%)
Etude coréenne Durant 29 années entre 1987 et 2015 [138]	515 enfants âgés entre 0–15 ans	6.5 ± 3.0 ans	Le ratio garçon/fille :1.2:1 (278:237)
Etude rétrospective coréenne entre 2004 et 2015[139]	212 patients HSP de moins de 18 ans	6.93 ans	117/95 Le ratio garçon/ fille : 1.23 :1
une Étude portugaise observationnelle longitudinale et rétrospective de janvier 2011 à juin 2017[140]	61 patients âgés de 6 mois à 16 ans	6 ans	Ratio Garçon/fille=0.84 Garçons (n=28;45.9%) filles (n=33;54,1%)
une étude turc Durant de Juillet 2016 et janvier 2019[141]	420	7.68 ± 3.15 ans	216 (51.4 %) garçons, 204 (48.6 %)filles Le ratio garçon/fille :1.05

2. Physiopathologie :

La majorité des cas de VIGA sont précédés d'une infection des VAS suggérant un déclencheur infectieux potentiel. Les streptocoques, les staphylocoques et le parainfluenza sont le plus souvent impliqués, mais il existe plusieurs rapports de cas décrivant l'association entre pratiquement tous les pathogènes respiratoires et la VIGA.[142] Des rapports décrivent également des cas de VIGA après vaccination, avec plusieurs vaccins impliqués, y compris le vaccin de la grippe pandémique A (H1N1).[143] Une association entre les médicaments et la VIGA a également été signalée, bien que leur rôle dans la pathogenèse de la VIGA soit incertain.

La caractéristique pathologique de la VIGA est un dépôt de complexes immuns contenant des IgA dans les parois des vaisseaux des organes affectés et dans le mésangium rénal. Histologiquement, l'apparition de la néphrite de la VIGA est identique à la néphropathie à IgA et des études récentes chez des patients atteints de la VIGA et la néphropathie à IgA ont détaillé un rôle potentiel de l'IgA1 dans la pathogenèse de ces deux affections.[144] [145]

L'IgA représente une classe importante d'immunoglobulines qui joue un rôle important dans l'immunité muqueuse.[146] La région charnière d'IgA1 est fortement glycosylée chez les individus normaux. La N-acétylgalactosamine (GalNAc) est O-liée aux résidus de sérine (O-glycosylation) et l'allongement des chaînes glycanes est obtenu par addition supplémentaire de galactose (Gal) et d'acide N-acétylneuraminique (NeuNAc) (galactosylation et sialylation) à GalNAc.[147] La glycosylation des IgA1 semble jouer un rôle important dans la facilitation de la clairance des molécules d'IgA1. Les molécules d'IgA1 normalement glycosylées interagissent avec le récepteur de l'asialoglycoprotéine (ASGP-R) exprimé sur les hépatocytes, suivi d'une internalisation et d'une dégradation de ces molécules. Les patients atteints de la VIGA et de la néphropathie à IgA expriment une glycosylation héréditaire déficiente en Gal des molécules d'IgA1.[144] Bien que l'absence de Gal expose GalNAc en tant que glycanes terminal, le stimulus pour la formation d'anticorps contre GalNAc est inconnu.

Cependant, de nombreux micro-organismes expriment des sucres contenant du GalNAc à leur surface. Au cours de l'infection par ces micro-organismes, les anticorps dirigés contre les GalNAc sur des bactéries ou des virus pourraient potentiellement réagir de manière croisée avec les GalNAc sur la molécule IgA1 avec la formation ultérieure de grands complexes immuns IgA1-IgG qui ne peuvent pas atteindre les ASGP-R dans l'espace de Disse dans le foie mais qui sont capables de traverser les fenêtres endothéliales dans le glomérule et se déposer dans le mésangium.[148] Les complexes immuns déposés activent la voie alternative du complément (avec dépôt de C3) et recrutent des cellules inflammatoires provoquant la glomérulonéphrite.[145], [148]

Le dépôt de complexes immuns contenant des IgA1 dans d'autres sites (peau, intestin, articulations) conduit aux manifestations cliniques spécifiques des organes de la VIgA.

3. Critères de classification :

Tableau 14: Critères finaux EULAR/PRINTO/PRES de la VlgA et définition de la classification [24]

Critère	Glossaire	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Purpura (critère obligatoire)	Purpura (généralement palpable et en culture) ou pétéchies, à prédominance des membres inférieurs, * non lié à la thrombocytopénie	89	86
1. Douleur abdominale	Douleurs abdominales coliques diffuses avec début aigu évaluées par les antécédents et l'examen physique. Peut inclure une invagination et des saignements gastro-intestinaux	61	64
2. Histopathologie	Vascularite typiquement leucocytoclastique avec dépôt d'IgA prédominant ou Glomérulonéphrite proliférative avec dépôt d'IgA prédominant	93	89
3. Arthrite ou arthralgies	Arthrite d'apparition aiguë définie comme un gonflement ou une douleur articulaire avec limitation du mouvement Arthralgie d'apparition aiguë définie comme une douleur articulaire sans gonflement ni limitation de mouvement	78	42
4. Atteinte rénale	Protéinurie > 0,3 g/24 h ou rapport albumine/créatinine > 30 mmol/mg sur un échantillon des urines du matin sur place Hématurie ou cylindres de globules rouges : >5 globules rouges / champ de haute puissance ou des cylindres de globules rouges dans le sédiment urinaire ou ≥2+ sur la bandelette urinaire.	33	70
HSP EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 définition de la classification :	Purpura ou pétéchies (obligatoire) avec prédominance au niveau des membres inférieurs * et au moins un des quatre critères suivants: Douleur abdominale Histopathologie Arthrite ou arthralgie Atteinte rénale	100	87

* Pour le purpura à distribution atypique, une démonstration d'un dépôt d'IgA dans une biopsie est requise.

4. Diagnostic positif :

4-1- Diagnostic clinique :

Le diagnostic de la VIgA est avant tout clinique. Il repose sur la présence de la triade classique associant des manifestations cutanées, articulaires et digestives.[125]

Le début de la maladie est souvent aigu et le mode de présentation le plus habituel est séquentiel. les principaux signes apparaissent en quelques jours ou sont décalés de 2 à 3 semaines les uns par rapport aux autres.[149] [150] Une néphropathie associée se développe habituellement dans les 3 mois qui suivent le début de la maladie et peut même se développer après la disparition des autres manifestations.[150]

Le symptôme inaugural peut être unique et variable, soit le purpura, les arthralgies soit des troubles digestifs. Le début peut être trompeur simulant : Un R.A.A. Une appendicite aigue ; Une invagination intestinale aigüe ou une occlusion intestinale aigüe. Ce n'est que plus tardivement qu'apparaissent les signes caractéristiques de P.R.

L'hématurie peut faire partie des signes de début ce qui amène à discuter une G.N.A ou une maladie de berger.[151] L'hypothèse est mise selon laquelle la maladie de berger pourrait être la localisation purement rénale de la VIgA. LARBERE[152] individualise une forme particulière de VIgA qui ; 4 fois sur 70 ; évolue vers une maladie de berger.

Tableau 15: Les nombre de cas et les pourcentages des principales atteintes au cours des études sur la VIGa

	Nombre de cas	Purpura		Atteinte articulaire		Atteinte digestive		Atteinte rénale	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Etude A	42 cas âgés de 3 à 15 ans	41	97.6%	28 cas	66.66 %	37	89.7%	13 cas	34%
Etude B	46 cas âgés de 2 à 14 ans	46	100%	26 cas	56,5%	30	65,2 %	24 cas	52,17 %
Etude C	515 cas âgés entre 0–15 ans	515	100%	195	38%	288	56%	92	18%
Etude D	212 cas de moins de 18 ans	208	98.1%	148	69.8%	159	75.0%	57	26.9%
Etude E	61 cas âgés de 6 mois à 16 ans	61	100%	46	75.4%	24	39.3%	19	31.1%
Etude F	420 cas	420	100%	244	58.1%	235	56%	125	29.8%

Etude A : une étude au service de pédiatrie B de CHU Mohamed VI de Marrakech du 1er janvier 2007 au 30 septembre 2011[136]

Etude B : une étude rétrospective au service de pédiatrie 4 de l'hôpital d'enfant de Rabat (HER) sur une période de 10 ans et 6 mois, du 12 avril 2008 au 25 octobre 2018.[137]

Etude C : Etude coréenne durant 29 années entre 1987 et 2015 [138]

Etude D : Etude rétrospective coréenne entre 2004 et 2015[139]

Etude E : une Étude portugaise observationnelle longitudinale et rétrospective de janvier 2011 à juin 2017[140]

Etude F : une étude turque durant de Juillet 2016 et janvier 2019[141]

4-1-1- Les signes généraux :

Ils sont discrets. Fièvre inconstante souvent modérée; asthénie; anorexie insomnie.
[136] L'état général est habituellement bien conservé.[131]

4-1-2- Les signes cutanées :

1. Le purpura et autres lésions cutanées :

Le purpura est le seul signe constant dans toutes les séries. Il est indispensable au diagnostic ; inaugural dans la plupart des séries ; plus de deux tiers pour PILLEBOUT [153]. Il se constitue en 3 à 4 jours selon LARBRE [152]. Les éléments sont d'âge différent chez le même malade [153]–[155]. Il se caractérise par son aspect ; sa topographie et son évolution.

a- Aspect :

Le purpura peut être précédé d'une éruption maculopapuleuse ou urticarienne qui disparaît généralement dans les 24 heures.[4] C'est un purpura pétéchiial fait de petites taches arrondies rouges ou brunes; de taille variable; confluentes donnant au palper une sensation d'une infiltration nette et superficielle ce qui affirme l'atteinte cutanée[149] [125] [156]; mais l'infiltration varie d'une lésion a l'autre et doit être recherchée attentivement.



Fig. 51: Purpura palpable chez un garçon de 6 ans atteint d'un purpura de Schönlein-Henoch.[157]

Il peut exister d'autres lésions cutanées associées donnant aussi à l'éruption un caractère polymorphe ; ce qui constitue un autre élément évocateur du purpura vasculaire.[155] [153] [158] Ces lésions cutanées sont de types d'urticaire; de bulles; d'ecchymose et œdèmes circonscrits siégeant au niveau des mains; des pieds ; du cuir chevelu et du scrotum, [149] [159] [153] hémorragique, ulcérée ou présentation nécrotique peut se voir aussi dans la VIgA. En fait, moins de 2% des enfants atteints de VIgA développent ces lésions[160].

b- Topographie :

Le purpura est déclive; symétrique et bilatéral prédominant en orthostatisme au niveau des membres inférieurs [149] [125] [155]; dans 98% des cas dans la série de NAIM[161]. Chez le sujet en décubitus; il se localise au niveau des fesses et de la face postérieure des coudes. [149] [152] Il est beaucoup plus discret dans les autres régions notamment le tronc [152]. Ainsi, les lésions sur le visage, les oreilles et les fesses sont fréquentes chez les nourrissons qui se trouvent souvent en décubitus dorsal et ils peuvent développer un œdème marqué du visage, du cuir chevelu et des extrémités.[134]

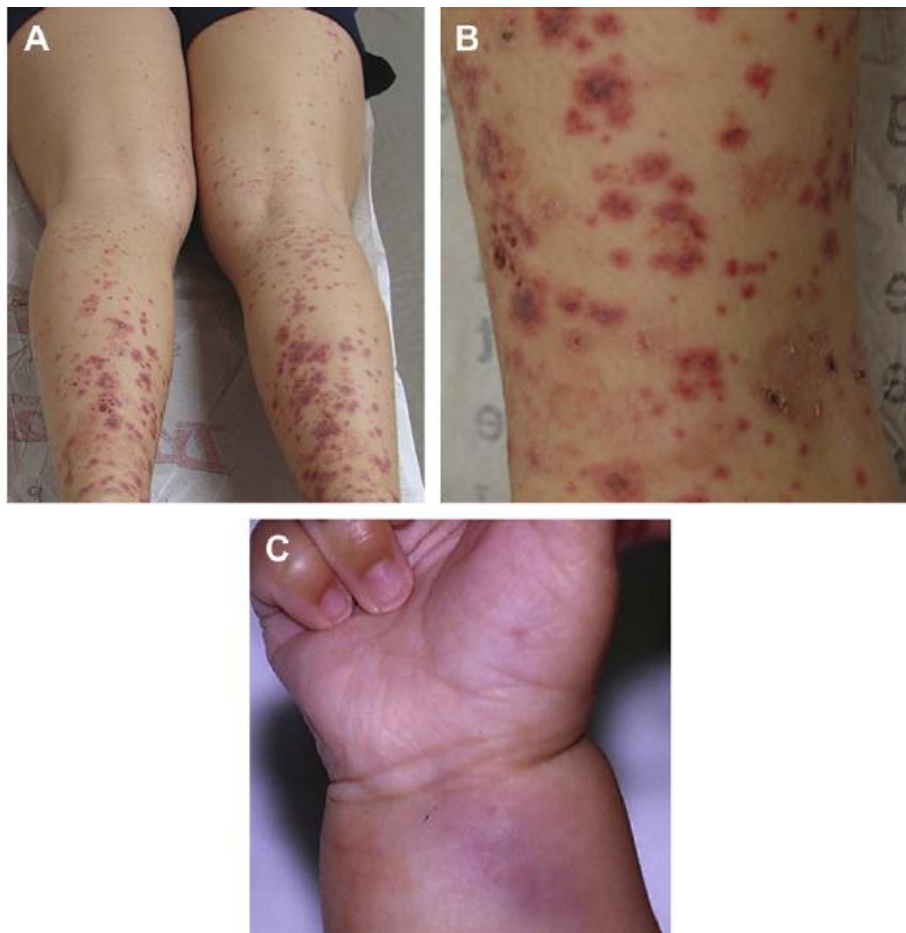


Fig. 52: Lésions cutanées de la vascularite à IgA : (A) purpura classique des membres inférieurs, (B) lésions nécrotiques, (C) ecchymoses profondes.[4]

c- Evolution :

Le purpura régresse plus lentement en une à deux semaines[152]; mais il est susceptible de donner des poussées plus ou moins nombreuses et durables[149] qui peuvent se succéder pendant 10 à 15 jours parfois 4 à 6 semaines; exceptionnellement pendant quelques mois[154] [152]. Certaines poussées peuvent être expliquées par un lever précoce [149] [154] [152], qui un facteur aggravant et favorisant l'apparition du purpura ; d'où l'importance du repos dans le traitement. Elles doivent faire vérifier l'absence d'atteinte rénale.[131] La récurrence du purpura, qui pourrait être associée à une atteinte rénale plus grave, est observée chez 25% des enfants atteints de VIGA. [162]

Autres manifestations cliniques :

4-1-3- Manifestations articulaires

4-1-4- Manifestations digestives

4-1-5- Manifestations rénales

4-1-6- Autres manifestations cliniques

4-2- Critères diagnostiques :

Critères diagnostiques de la VIGA (critères de l'EULAR/PRoS) [7]:

Critère obligatoire: purpura ou pétéchies de localisation déclive associé à 1 des critères suivants:

- douleurs abdominales ;
- vascularite leucocytoclasique avec dépôts d'IgA ou GN proliférative avec dépôts d'IgA ;
- arthrite ou arthralgie ;
- atteinte rénale (protéinurie/hématurie).

Un purpura de distribution atypique requiert la démonstration de la présence d'IgA sur les biopsies.

4-3- Recommandations diagnostiques et Bilan paraclinique :

Il n'y a pas de test diagnostique unique pour la VIgA et le diagnostic s'appuie sur des critères cliniques et des résultats de laboratoire. Les critères de l'EULAR / PRINTO / PRES HSP à Ankara en 2008 approuvés devraient être utilisés pour classer la VIgA. Cependant, les critères de classification ne devraient pas être utilisés comme critères de diagnostic. [163]

Utilité de la biopsie cutanée dans le bilan diagnostique :

La découverte d'une vascularite leucocytoclastique associée à un dépôt d'IgA dans une biopsie cutanée peut aider à diagnostiquer avec précision la VIgA. Cependant, la biopsie cutanée n'est pas requise pour les lésions typiques qui touchent principalement les membres inférieurs et les fesses. Le panel D'expert a convenu à l'unanimité qu'une biopsie cutanée comprenant une coloration spécifique pour les IgA doit être effectuée en cas d'éruption cutanée atypique pour exclure les diagnostics alternatifs.

Les biopsies cutanées doivent être effectuées sur les lésions récentes. Au même temps, l'absence de coloration IgA sur la biopsie n'exclut pas le diagnostic d'IgAV. [163]

Ce tableau résume les recommandations SHARE pour le diagnostic de VIgA chez l'enfant, y compris les examens de laboratoire et un diagnostic plus large.

Tableau 16: Les recommandations SHARE pour le diagnostic des IgAV[163]

Numéro	Recommandations diagnostic
Critère de classification	
1.	Les critères Ankara 2008 approuvés par EULAR / PRINTO / PReS doivent être utilisés pour classer les IgAV (anciennement HSP)
Utilisation de la biopsie	
2.	Une biopsie cutanée comprenant une coloration par immunofluorescence spécifique pour les IgA doit être effectuée en cas d'éruption cutanée atypique et / ou pour exclure des diagnostics alternatifs; la biopsie cutanée n'est pas nécessaire chez un patient avec une éruption cutanée purpurique typique sur les membres inférieurs et les fesses.
3.	L'absence de coloration par immunofluorescence spécifique pour IgA à la biopsie n'exclut pas le diagnostic d'IgAV
Bilan rénal	
4.	L'atteinte rénale doit être étudiée à l'aide du DFGe et d'une analyse d'urine (hématurie et le rapport UP: CU ou le rapport UA: UC)
5.	Un néphrologue pédiatrique doit être consulté si un patient IgAV a une protéinurie modérée ^a et / ou DFGb altéré ^b
6.	Une biopsie rénale doit être réalisée si un patient IgAV présente une protéinurie sévère (> 250 mg / mmol pendant au moins 4 semaines; bien que une durée plus courte de la protéinurie sévère soit également une indication relative pour biopsie), protéinurie persistante modérée ^c (100-250 mg / mmol) ou une altération du DFG ^b
Imagerie	
7.	En cas de douleur abdominale sévère, une échographie doit être effectuée par un échographiste avec expertise en pédiatrie pour exclure l'intussusception intestinale.

a Protéinurie modérée: rapport UP: UC 100-250 mg / mmol dans un échantillon d'urine prélevé tôt le matin.

b DFG altéré : <80 ml / min / 1,73 m². **c** Protéinurie persistante, définie en fonction de la gravité.

Paraclinique :

Chez l'enfant, le diagnostic de la VIgA est généralement clinique. Le seul examen indispensable est la bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie ou d'une protéinurie.[164]

Le bilan de coagulation est normal, absence de thrombopénie. Le dosage du facteur XIII (stabilisateur de la fibrine) est souvent abaissé avec valeur pronostique vis à vis du risque de complication rénale ou digestive.[131]

Le syndrome inflammatoire est absent ou modéré, et le taux d'IgA sériques est inconstamment augmenté.[164]

Des explorations complémentaires doivent être réalisées chez l'enfant dès lors que la présentation est atypique (âge > 12 ans, tableau clinique inhabituel) ; elles comprennent un bilan auto-immun (FAN, anti-DNA, complément, ANCA, cryoglobulinémie), un hémogramme, une recherche de syndrome inflammatoire (VS, CRP, électrophorèse des protéines plasmatiques), un bilan hépatique et rénal ainsi qu'une biopsie cutanée avec immunofluorescence à la recherche d'une vascularite leucocytoclasique avec dépôts d'IgA. Une immunofluorescence négative n'élimine toutefois pas le diagnostic.[164]

Les explorations radiologiques et endoscopiques sont dictées par le type de complication suspectée.[125] Ainsi, une échographie abdominale doit être demandée en cas de douleurs abdominales intenses afin d'éliminer une invagination intestinale aiguë ou une perforation digestive.

En cas d'atteinte rénale sévère, le patient devra être adressé en néphrologie pour réalisation d'une ponction biopsie rénale avant traitement.[76]

4-4- Diagnostic différentiel :

La VlgA doit être distingué des autres causes de purpura dans l'enfance.

Tableau 17: Eléments distinctifs de quelques diagnostics différentiels de la VlgA : [165]

Maladie	Eléments distinctifs
Œdème aigu hémorragique du nourrisson	• Plus jeunes enfants (4 mois-3 ans) • Pas de signes généraux • Purpura en forme de médaillon • Œdème du visage, des mains et des pieds • Dépôts d'IgA habituellement absents sur l'histologie d'une biopsie cutanée • Évolution bénigne autolimitée
Vasculite infectieuse	• Fébrile et souvent d'allure toxique ; un choc peut être présent • Évolution progressive • Souvent de localisation plus diffuse • Maladie multisystémique
Vasculite d'hypersensibilité	• Souvent induite par des médicaments • Lésions souvent plus diffuses • Se présente souvent avec des pétéchies et de petites papules purpuriques
Ecchymoses, bénignes	• Habituellement, aucun problème rénal, gastro-intestinal ou articulaire • Lésions cutanées typiquement moins nombreuses • Habituellement limitées aux zones en regard des proéminences osseuses (par ex. faces tibiales antérieures)
Ecchymoses dans le cadre d'une maltraitance	• En général, aucune atteinte rénale, gastro-intestinale ou articulaire • Lésions cutanées typiquement moins nombreuses • Importance du contexte • D'autres signes de maltraitance peuvent être présents (par ex. hémorragie rétinienne, fractures osseuses)
Urticaire	• Peut mimer une vasculite à IgA débutante • Purpura absent • Lésions généralement diffuses et transitoires (régression en 24 heures)

5. Evolution- Pronostic :

Le pronostic est excellent chez la grande majorité des enfants (50% ont une rémission spontanée) mais des rechutes peuvent survenir et il existe un risque reconnu de complications rénales à vie. La majorité des enfants auront une évolution autolimitée de la maladie avec résolution des symptômes dans le premier mois et 94% des enfants feront une récupération complète après 2 ans. Des épisodes récurrents de VIGA se produisent chez environ 25% des patients et il est suggéré qu'ils peuvent être plus fréquents chez les enfants légèrement plus âgés (âgés de > 8 ans) et chez les personnes atteintes de néphrite.

À moins que les patients ne présentent une atteinte neurologique sévère, ce qui est extrêmement rare, la morbidité précoce est généralement liée à la douleur (musculo-squelettique ou cutanée) et aux symptômes gastro-intestinaux. La morbidité tardive est presque exclusivement liée à l'atteinte rénale.

Les conséquences au long terme de la néphrite de la VIGA comprennent l'IRC et elle représente 1 à 2% de l'IRT. Les caractéristiques de mauvais pronostic indiquant un pronostic rénal plus mauvais comprennent un taux de filtration glomérulaire plus faible (DFG) à la présentation et ceux ayant un syndrome néphrétique ou néphrotique pendant la phase aiguë où le risque de progression vers un certain degré d'IRC est de 41% par rapport à ceux ayant des anomalies microscopiques de l'urine (risque rapporté d'IRC 15%).[166]

6. Prise en charge thérapeutique :

Une analgésie adéquate et appropriée doit être utilisée chez les patients souffrant d'arthrite et de douleurs abdominales. Les AINS constituent le traitement de première intention et leur utilisation n'est pas contre-indiquée sauf en cas de néphrite à VIGA manifeste et de saignement gastro-intestinal actif.

Un traitement de soutien avec une analgésie appropriée est suffisant pour la majorité des patients VIGA, mais un traitement corticostéroïde CS est toujours nécessaire dans certains cas. Hormis la néphrite de la VIGA, les patients souffrant d'orchite, de vascularite cérébrale, d'hémorragie pulmonaire et d'atteinte gastro-intestinale sévère doivent être traités par CS

[dose orale de prednisolone 1 à 2 mg/kg/jour ou méthylprednisolone intraveineuse pulsée 10 à 30 mg/kg/jour (maximum 1 g / jour) pendant trois jours consécutifs pour les cas graves] [4]. Bien qu'il n'y ait toujours pas de données claires, les CS peuvent également être utilisés chez les patients souffrant de douleurs abdominales sévères et / ou de saignements rectaux.[53] Des données des essais cliniques ont démontré que la CS peut réduire l'intensité et la durée des douleurs abdominales au début des IgAV.[163]

Une atteinte d'organe ou une atteinte mettant en jeu le pronostic vital peut également nécessiter l'ajout d'immunosuppresseurs cytotoxiques ou même un échange plasmatique comme le suggère le groupe SHARE pour les vascularites systémiques rares.[163] Le traitement de la néphrite à VlgA doit également impliquer un néphrologue pédiatrique. Les IEC ou les ARA sont le traitement principal pour prévenir ou limiter les lésions glomérulaires secondaires chez les patients atteints de protéinurie persistante. Les recommandations SHARE suggèrent des plans de traitement structurés pour la néphrite VlgA légère, modérée et sévère. La prise en charge de la néphrite VlgA sévère doit être effectuée de la même manière que les autres vascularites systémiques des petits vaisseaux avec atteinte rénale telles que les VAA.[53]

*La vascularite urticarienne
hypocomplémentémique (VUH)*

La vascularite urticarienne hypocomplémentémique (VUH) est un type de vascularite urticarienne (UV) avec atteinte multisystémique. [167]

La VU rapportée pour la première fois en 1973 par McDuffie, [168] est une forme de vascularite leucocytoclasique qui implique les veinules postcapillaires. Elle est classée comme une réaction d'hypersensibilité médiée par les complexes immuns ou réaction d'hypersensibilité de type III. [169] Elle résulte d'une activation du complément médiée par des complexes antigène-anticorps déposés sur l'endothélium vasculaire. [59]

Elle est caractérisée par une variété de caractéristiques cutanées, systémiques et sérologiques. Les patients présentent des éruptions urticariennes généralisées localisées sur le tronc, les extrémités proximales et le visage. [170]

Sur la base des manifestations systémiques et des niveaux de complément, la VU est classée en trois syndromes distincts :

La vascularite urticarienne normocomplémentémique : La NUV est généralement un sous-ensemble bénin et autolimité. Les patients de ce groupe sont plus susceptibles de présenter une maladie légère et des taux de complément normaux.

Vascularite urticarienne hypocomplémentémique : la VUH est une vascularite des petits vaisseaux médiée par les complexes immuns, caractérisée par de l'urticaire et une hypocomplémentémie (faible taux de C1q avec ou sans un faible taux de C3 et C4), et généralement associée à des auto-anticorps anti-C1q circulants. Elle est divisée en deux sous-types. La forme primaire ou idiopathique n'est pas associée à une maladie systémique. La forme secondaire est due à une maladie inflammatoire chronique. La forme secondaire présente également des caractéristiques qui se chevauchent avec celles du LES, avec de faibles niveaux de complément (C), des autoanticorps et un dépôt de complément au niveau de la jonction dermo-épidermique.

Syndrome VUH : le SVUH est une forme rare et sévère de VU avec une atteinte systémique et multi-organique. [170]

1. Épidémiologie :

La vascularite urticarienne (VU) est très rare chez les enfants par rapport aux adultes. [59] Elle survient chez environ 1,8% de la population adulte, ce qui correspond à 5-10% des urticaires chroniques de l'adulte, [171] Les patients se présentent le plus souvent au cours de la quatrième décennie de vie. La plupart des patients sont de race blanche, avec un rapport femmes-hommes de 8:1.[170] La vascularite urticarienne hypocomplémentémique (VUH) est une entité rare. La prévalence et l'incidence sont inconnues et difficiles à évaluer, du fait de la diversité des manifestations cliniques, des difficultés de diagnostic et de classification et du faible nombre de patients. Une revue de la littérature entre 1970 et 2016 fait état de près de 260 cas rapportés. Quelques séries rapportent une prévalence de 2,7 à 50 % de VUH au sein du groupe des VU. [172]

La prévalence de la VU dans l'enfance est inconnue. [171] Elle est très rare chez les enfants, avec seulement quelques cas pédiatriques rapportés. [170] Sa prévalence dans le LESP varie de 0 à 2,2 %. [173]

La VUH est extrêmement rare dans la population pédiatrique et lorsqu'elle est présente, elle tend à être plus sévère, avec une atteinte multisystémique et une évolution chronique. [167]

2. Etiopathogénie/Physiopathologie :

Bien que la vascularite urticarienne soit le plus souvent idiopathique, elle peut survenir en association avec des maladies auto-immunes, des réactions médicamenteuses, des infections ou des pathologies malignes. [170]

La VUH a été associée au LES.[167] Le LES et la VUH partagent des caractéristiques clinicopathologiques similaires. Des compléments sériques faibles, notamment C3, C4 et C1q, ainsi que des auto-anticorps contre le C1q sont observés dans les deux pathologies. Certains auteurs suggèrent une évolution possible de la VUH vers le LES, et d'autres ont défini la VUH comme un sous-type de LES. La VUH est présente chez 7 à 8 % des patients atteints de LES, et 54 % des patients atteints d'HUV sont diagnostiqués comme atteints de

LES lors du suivi. La plupart des études sur l'association de l'HUV chez les patients atteints de LES ont été menées chez des adultes, tandis que les données sur l'occurrence de l'HUV dans le LEDp sont rares dans la littérature. [173]

Parmi les médicaments rapportés comme étant associés à la VU figurent les AINS, les pénicillines, les sulfamides, les thiazides et les IEC.

La VU post-infectieuse a été associée à l'hépatite B, l'hépatite C et l'EBV chez les enfants. [59]

L'urticaire est une allergie de type I dans laquelle l'histamine est libérée par les mastocytes. Cependant, [174] l'étiologie de La VU est supposée être une réaction d'hypersensibilité de type 3 dans laquelle des complexes immunitaires se logent dans les parois des petits vaisseaux sanguins avec activation de la voie du complément. Cette activation entraîne une dégranulation des mastocytes qui provoque une éruption urticarienne et la libération par les neutrophiles d'enzymes protéolytiques qui endommagent les parois des vaisseaux, entraînant d'autres lésions tissulaires et un œdème. [175]

3. Physiopathologie :

Les précipitines C1q (C1q-p également appelées anti-C1qAb/C1q) sont des auto-anticorps IgG qui se lient à la partie Fc, des régions semblables au collagène, de la molécule C1. Ils forment des complexes immuns et activent le système du complément (C3a et C5a) par la voie classique à l'intérieur et autour des vaisseaux sanguins. L'activation de cette cascade provoque la dégranulation des mastocytes et génère des anaphylatoxines. En outre, elle régule à la hausse les chimiokines et les cytokines, ce qui entraîne le dépôt de complexes immuns, une perméabilité vasculaire accrue, le chimiotactisme des cellules inflammatoires, et exacerbe la destruction des tissus et l'œdème. Ces événements provoquent les manifestations cliniques de l'urticaire et/ou de l'angioœdème.

L'histologie des lésions UV montre un infiltrat neutrophilique (ou, plus rarement, lymphocytaire) périvasculaire avec nécrose fibrinoïde. Elle indique une vasculite leucocytoclastique avec des preuves de lésions des cellules endothéliales des veinules postcapillaires et une extravasation des érythrocytes. [170]

4. Diagnostic positif :

4-1- Diagnostic clinique :

La VU est un diagnostic rare. Il est difficile de diagnostiquer ces cas en raison d'un manque de clarté dans la littérature médicale, car il existe une variété de caractéristiques cutanées, systémiques et sérologiques associées à la maladie.

La VU touche principalement la peau, mais peut affecter d'autres systèmes organiques. Lorsqu'elle est associée à de faibles taux de complément, elle peut provoquer une vascularite étendue et des caractéristiques systémiques qui impliquent le plus souvent les systèmes musculo-squelettique, pulmonaire, rénal et/ou gastro-intestinal.

Le diagnostic de VUH requiert la présence de deux critères majeurs (urticaire récurrente depuis > 6 mois et hypocomplémentémie) et d'au moins deux critères mineurs (vascularite leucocytoclasique sur la biopsie, arthralgie et arthrite, inflammation oculaire, douleurs abdominales, glomérulonéphrite et test de précipitine C1q positif par immunodiffusion avec un taux de C1q abaissé). [170]

Les lésions de la VU sont causées par une vascularite leucocytoclastique (VLC), contrairement aux autres formes d'urticaire. [170]

La VU se présente sous forme d'épisodes de papules avec un érythème blanchissant imitant l'urticaire. [59] Ces lésions persistent pendant plus de 48 heures, mais généralement entre 24 et 72 heures, alors que l'urticaire commune se résout en 8 à 24 heures. Les lésions de la VU provoquent une dysesthésie et moins souvent un prurit, qui est davantage associé à l'urticaire commune. Elles ont la prédilection d'apparaître n'importe où et elles ont tendance à être centripètes, favorisant le tronc et les extrémités proximales. L'urticaire commune affecte de manière caractéristique les extrémités inférieures.

Dans le cas de la VUH, la principale caractéristique clinique est une VU récurrente à chronique. [170] Les éruptions de la VUH sont observées sur le visage, les extrémités supérieures et le tronc. Elles peuvent également être présentes sur les paumes et les plantes des pieds ; une hyperpigmentation de la peau apparaît lorsque les papules disparaissent, en raison de l'extravasation des globules rouges. [59] Les lésions peuvent être douloureuses, provoquer une sensation de brûlure, et certaines peuvent présenter des démangeaisons. Les lésions urticariennes durent 2 à 4 jours puis disparaissent sans laisser de cicatrices.



Fig. 53: Manifestation cutanée de la VUH. A : montre des macules et des papules sombres à la présentation sur l'abdomen de la patiente ; B et C : macules et papules rouges sur les bras et les épaules; D et E : macules et papules rouges sur le visage et les jambes. [170]



Fig. 54: Vascularite urticarienne hypocomplémentémique.
Plaques éparses, violacées, oedémateuses sur le dos. [169]

Un angio-œdème peut être constaté lorsque la vascularite touche des vaisseaux plus profonds. La moitié des patients présentent un angio-œdème, touchant les lèvres, la langue, les régions périorbitaires et les mains. Dans certains cas, l'angio-oedème peut être le premier signe du VUH et du SVUH. [170]

Les patients atteints de VUH sont plus susceptibles de présenter des manifestations systémiques. [173] **Dans la forme systémique**, la maladie pulmonaire obstructive, l'angioedème, l'inflammation oculaire et la glomérulonéphrite sont des manifestations courantes. [170] Une arthralgie et une arthrite de plusieurs articulations se produisent dans environ 50 % des cas.

Les manifestations supplémentaires suivantes ont été rapportées: douleurs abdominales récurrentes, péricardite, inflammation des séreuses et anomalies neurologiques telles que l'HTIC idiopathique. [176] [173]

4-2- Diagnostic paraclinique :

Parmi les critères mineurs du diagnostic de la VUH, une vascularite leucocytoclasique sur la biopsie, et un test positif de précipitine C1q par immunodiffusion avec un taux de C1q abaissé associé. [170]

Le diagnostic de cette entité doit être envisagé en présence d'une urticaire persistante avec des évidences cliniques, sérologiques ou de maladies systémiques suggestives. Sur le plan histopathologique, la VU présente des signaux de vascularite leucocytoclastique, tels que des lésions endothéliales des veinules post-capillaires, une extravasation de globules rouges, une fragmentation des leucocytes avec des débris nucléaires, un dépôt de fibrine périvasculaire et infiltré avec une prédominance de neutrophiles. [171]

Les études d'IFD dans la VUH montrent un dépôt marqué d'IgG autour des vaisseaux sanguins et au niveau de la zone de la membrane basale (Fig.55). [177]

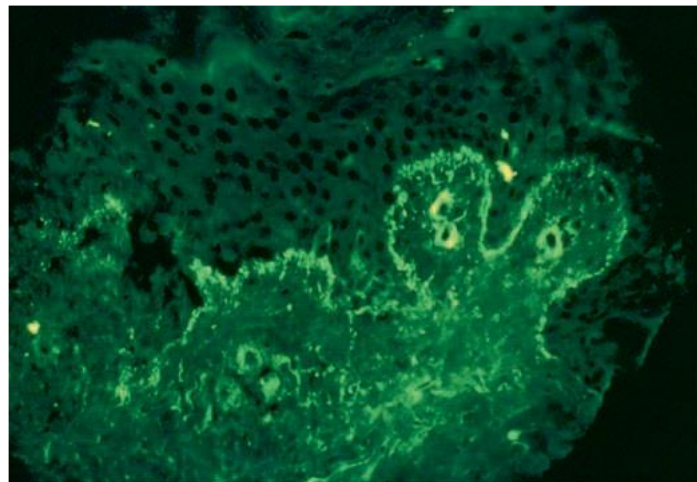


Fig. 55: IFD dans la vascularite urticarienne hypocomplémentémique ; [177]

Dans la VUH, les niveaux du complément sont diminués, y compris le C1q, le C3 et le C4; [59] Les examens de laboratoire montrent une activation du complément par la voie classique avec une diminution des niveaux de C1q sérique et des anticorps IgG contre la région collagène du C1q . [176]

Les marqueurs inflammatoires (VS/CRP) peuvent être augmentés, et le test ANA (anticorps anti-nucléaires) est souvent positif, bien que d'autres tests pour le lupus systémique puissent être négatifs, à moins qu'il y ait un chevauchement avec le LES.

En fonction des organes touchés, une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, un échocardiogramme, des tests de la fonction pulmonaire et une biopsie rénale peuvent être nécessaires. [59]

Au cours du suivi, les maladies auto-immunes doivent être recherchées, étant donné son association avec le syndrome de Sjögren et le LES. [171]

4-3- Diagnostic différentiel :

L'urticaire a de nombreuses étiologies dans la population pédiatrique. Les causes les plus fréquentes sont les suivantes :

- Infections (virales, bactériennes, parasitaires)
- les allergies à médiation IgE (médicaments, insectes, aliments, latex, produits sanguins)
- Activation directe des mastocytes (produits de contraste radiologiques, narcotiques, vancomycine)
- les stimuli physiques (froid, pression, effort, soleil).

Les papules prurigineuses sont généralement la seule manifestation chez le patient et disparaissent dans les 24 heures, ne laissant aucune trace de leur survenue. Les lésions de la VU persistent pendant au moins 24 heures, ce qui les différencie de l'urticaire typique. [175]

La présence de VU dans la population pédiatrique est très rare, mais elle doit être incluse dans le diagnostic différentiel chez un patient qui présente des symptômes tels qu'une éruption urticarienne, une maladie rénale, une maladie pulmonaire et des arthralgies ou des arthrites. Il est important de distinguer la VU de l'urticaire aiguë, de l'urticaire chronique, de l'angioedème acquis, de l'érythème polymorphe [175], de l'urticaire polymorphe, de la

réaction de type maladie sérique et des éruptions fugaces de la SoJIA et des syndromes associés à la cryopyrine. [178]

D'autre part, il est très important d'exclure la MK. Une étude a suggéré que la MK et les infections à entérovirus peuvent avoir des résultats de laboratoire similaires. [174]

5. Conduite à tenir thérapeutique :

Étant donné la rareté de la VU, le traitement repose sur des rapports de cas et de petites séries. Particulièrement chez les enfants, il y a peu de données pour établir des recommandations spécifiques. [59]

Le traitement est basé sur la gravité de la maladie, l'étendue de l'atteinte systémique et la réponse au traitement. [175] Il nécessite une thérapie avec des stéroïdes et des immunosuppresseurs car les patients n'obtiennent qu'un soulagement temporaire avec l'utilisation d'antihistaminiques,[170] diminuant les démangeaisons. [175]

Les patients ne présentant qu'une atteinte cutanée et des arthralgies sans atteinte d'organes majeurs peuvent être traités par de faibles doses de prednisone, d'hydroxychloroquine ou de dapsons. [170]

En revanche, les patients présentant une atteinte d'organe majeur, telle qu'une glomérulonéphrite, peuvent nécessiter de fortes doses de corticostéroïdes et d'agents cytotoxiques (tels que l'AZA et le CP), comme dans le cas d'un LES actif. [170] [167]

L'IVIG et le rituximab ont montré un effet bénéfique dans les cas de VUH avec le LES. [59]

La réponse au traitement peut être surveillée par une diminution du titre d'anti-C1q circulant et une normalisation des taux de C3 et C4. Cependant, malgré le traitement, le taux de C1q reste souvent bas. [170]

6. Pronostic :

Le pronostic de la VUH dépend de la sévérité de l'atteinte systémique comme l'atteinte pulmonaire, cardiaque et/ou rénale. Lorsqu'elle est présente, l'atteinte pulmonaire est la principale cause de décès. L'œdème laryngé aigu peut mettre en jeu le pronostic vital. Bien que rare dans l'enfance, le pronostic est plus mauvais pour les patients atteints de VUH à début précoce en raison d'une atteinte rénale plus fréquente et plus sévère. [170]

*La polyangéite
microscopique (PAM)*

La polyangéite microscopique (PAM), l'une des VAA,[179] contrairement à la GPA et à l'EGPA, est une vascularite systémique nécrosante non granulomateuse [14] avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant principalement les petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles), bien qu'une artérite des artères de moyen calibre puisse être présente.[11] Elle peut être distinguée par la présence d'une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune rapidement progressive, la présence occasionnelle d'une capillarite pulmonaire et l'absence de toute inflammation granulomateuse. [179] [11]

La PAM survient rarement chez les enfants et son incidence n'a pas été déterminée dans la population pédiatrique. [179]

Elle touche plusieurs systèmes organiques, notamment la peau, les articulations, les reins et les poumons.[180] La glomérulonéphrite nécrosante est très fréquente et une capillarite pulmonaire peut survenir, généralement dans le contexte d'un syndrome pneumo-rénal. [11]

Elle est associée à la présence d'ACNA circulants, dirigés le plus souvent contre la MPO. [181]

L'utilisation de glucocorticoïdes, de CP et d'autres agents immunosuppresseurs a modifié favorablement le pronostic de la PAM. Cependant, il n'existe pas de protocole de traitement fixe pour la gestion de la PAM pédiatrique et, quel que soit le traitement spécifique au centre, la mortalité et la morbidité de la PAM sont très élevées.

La nature multisystémique de la PAM entraîne une hétérogénéité considérable du phénotype clinique et le retard de diagnostic est fréquent. De nombreux patients développent une insuffisance rénale terminale, mais les atteintes d'autres systèmes organiques, en particulier les voies respiratoires, et les atteintes liées au traitement sont fréquentes. [179]

1. Epidémiologie :

Les données épidémiologiques sont limitées car la maladie est très rare et parce qu'elle était initialement considérée comme une variété de PAN. Elle est maintenant considérée parmi les VAA [11] et représente la forme la plus fréquente de VAA en Chine et en Asie. [182]

L'incidence estimée au Royaume-Uni est de 3,6 cas par million.[11] Dans une étude menée aux Etats-Unis et au Canada, les pédiatres rhumatologues ont reconnu la PAM aussi fréquemment que la PAN, et environ deux fois moins fréquemment que la GPA.

L'âge moyen d'apparition chez les adultes est de 50 ans avec un ratio homme/femme compris entre 1,0 et 1,8:1. Il existe très peu de données pédiatriques, mais les rapports publiés suggèrent un âge moyen d'apparition entre 9 et 12 ans, avec une légère prépondérance féminine. [11]

Il existe des preuves discordantes concernant l'incidence saisonnière : certains rapports suggèrent une apparition plus fréquente en hiver et au début du printemps. Une explication possible est qu'un agent infectieux peut jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie. Hellmich et autres ont rapporté un cas de PAM à MPO-ANCA positif après une endocardite bactérienne subaiguë. L'infection par le parvovirus B19 peut être associée à la production de MPO-ANCA. [183]

2. Physiopathologie :

Ceci est décrit plus en détail précédemment (voir Pathogénie des vascularites ANCA positives). Contrairement à la GPA, il y a moins d'association avec des facteurs déclencheurs infectieux ; les facteurs déclencheurs médicamenteux peuvent inclure l'exposition au propylthiouracile, à l'hydralazine ou au lévamisole (qui peut contenir de la cocaïne et peut donc être un problème pour les consommateurs de drogues illicites). [11]

3. Classification/Définition :

La PAM, VAA des petits vaisseaux, doit être différenciée de la PAN classique (macroscopique) qui affecte principalement les artères de taille moyenne. La PAM est maintenant classée séparément de la PAN, mais elle était historiquement appelée "PAN microscopique". [11]

Selon les recommandations consensuelles européennes pour le diagnostic et le traitement des vascularites pédiatriques rares-l'initiative SHARE, aucun critère de classification n'existe pour la PAM ; elle est cependant définie dans la nomenclature de Chapel Hill (2012). Comme il n'existe pas de critères de classification pédiatrique distincts, cette définition doit être utilisée lorsqu'on se réfère à la PAM dans le cadre d'études épidémiologiques et/ou cliniques. [29]

La PAM a été définie par la CHCC dans la catégorie des vascularites des petits vaisseaux comme: " vascularite nécrosante, avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant principalement les petits vaisseaux (c'est-à-dire les capillaires, les veinules ou les artérioles). Une artérite nécrosante touchant les petites et moyennes artères peut être présente. La glomérulonéphrite nécrosante est très fréquente. Une capillarite pulmonaire est souvent présente. L'inflammation granulomateuse est absente". [114]

4. Diagnostic positif :

Il n'existe pas de critères diagnostiques validés pour la PAM. [29]

4-1- Diagnostic clinique :

L'établissement d'un diagnostic de PAM à l'enfance est un défi et en raison de l'atteinte multisystémique, il nécessite généralement la coopération fructueuse de nombreux spécialistes. [181]

Nos connaissances sur cette maladie reposent principalement sur de petites études de cohorte ou, plus fréquemment, sur des séries ou des rapports de cas. Néanmoins, les données provenant de ces cohortes restent rares et hétérogènes, [184]

Le début est insidieux [100] et la PAM se présente souvent avec des symptômes constitutionnels de fièvre, amaigrissement, anorexie, asthénie [185], myalgies et arthralgies. Il y a généralement une longue période entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, ce qui illustre la difficulté à reconnaître la PMA. [114]

Tableau 18: Caractéristiques démographiques et cliniques de la PAM de l'enfance. [114]

	Sun et al. [46]	Sacri et al. [9]	Iudici et al [2]	Basu et al [49]	Cabral et al. [6]	Hirano et al [7]
Année de publication	2014	2015	2015	2015	2016	2019
Type de l'étude	Rétro- spective	Rétros- pective	Rétro- spectiv e	Rétro- spective	Rétrospective Et Prospective	Rétro- spective
Moyen âge au diagnostic	8.9	14.2	13	7.6	14	10
Nombre des patients (M:F)	20	38	4	11	48	38
Symptômes constitutionnels	50	78	100	70	85	34
Atteinte des VAS	0	0	0	NA	0	3
Atteinte des VAI	15	30	0	45.5	44	26
Rénal	100	95	100	100	75	82
Mucocutanées	15	34	50	NA	52	21
Oculaire	5	8	0	NA	31	11
Gastro-intestinales	15	10.5	50	27	58	13
Musculo-squelettique	10	29	50	100	52	8
Système nerveux	15	5.2	50	9	21	0
Cardiovasculaire	0	0	25	9	6	8

• Manifestations dermatologiques :

Les manifestations cutanées comprennent le purpura et les ulcères d'origine vasculitique, qui touchent collectivement 58 à 100 % des patients pédiatriques. D'autres lésions cutanées observées sont notamment des pétéchies, un livedo

reticularis, une urticaire, un érythème,[11] des vésicules, des nodules, [186]des hémorragies linéaires sous-unguéales, [187] une vascularite nécrosante et des lésions mimant le pyoderma gangrenosum. [100]

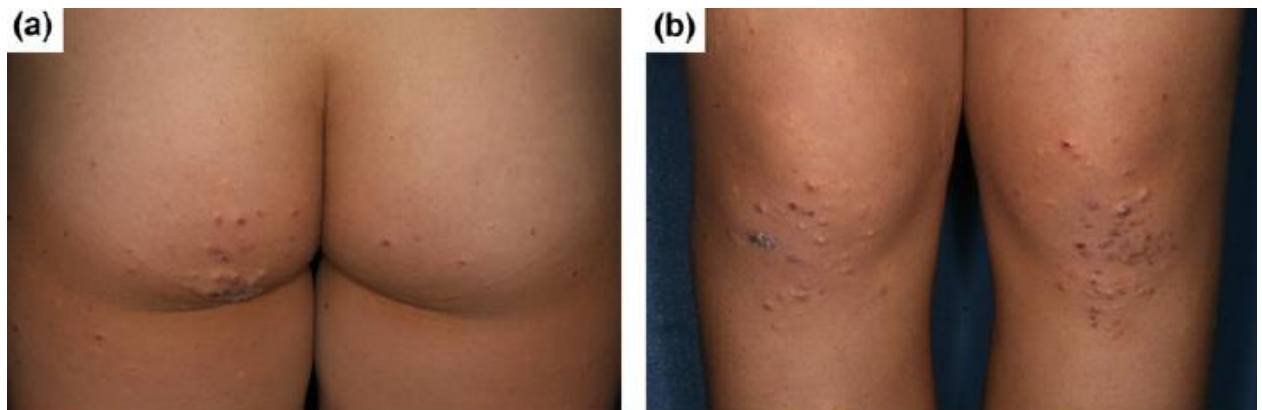


Fig. 56: Lésions cutanées de la PAM au niveau des fesses (a) et des genoux (b).[188]

Dans une analyse de données provenant de huit cohortes rétrospectives pour un total de 130 patients, le purpura était la lésion cutanée la plus fréquente, et suite au regroupement des études par région géographique d'origine (Europe ou Asie), il a été constaté que la prévalence des manifestations cutanées était plus élevée dans les études provenant d'Europe. [184]

Yozo Yamada et al ont décrit le cas d'une fille de 7 ans atteinte de PAM avec une éruption cutanée caractérisée par des lésions maculopapuleuses, érythémateuses et purpuriques sur le visage, (Fig.57) les coudes et les genoux. Dans ce cas, la gravité des lésions cutanées était en corrélation avec les niveaux de MPO-ANCA, ce qui suggère que la MPO-ANCA pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse des lésions cutanées. [186]



Fig. 57: Lésions maculopapulaires, érythémateuses et purpuriques au niveau du visage au cours du premier épisode. [186]



Fig. 58: Purpura palpable au niveau de la jambe au cours du deuxième épisode.[186]

Autres manifestations cliniques :

- **Le syndrome pneumo-rénal**
- **Manifestations rénales**
- **Manifestations pulmonaires**
- **Manifestations musculo-squelettiques**
- **Manifestations oculaires**
- **Manifestations gastro-intestinales**
- **Manifestations neurologiques**

4-2- Diagnostic paraclinique :

Comme nous l'avons montré ci-dessus, le tableau clinique de la PAM est compliqué et, surtout dans la phase initiale de la maladie, il peut ne pas être très révélateur de vascularite. Dans cette situation, les tests de laboratoire peuvent s'avérer utiles. [181]

Des paramètres biologiques non spécifiques de l'inflammation systémique sont fréquemment observés : augmentation de la VS et de la CRP, anémie, thrombocytose et hypoalbuminémie (particulièrement dans le contexte d'une GNRP). [11]

Le test d'immunofluorescence à la recherche d'ANCA révèle souvent un type de p-ANCA. Un test ELISA supplémentaire doit également être demandé, qui montre typiquement un titre élevé de MPO-ANCA.[189] Bien que certains patients atteints de PAM présentent un PR3-ANCA. [11]

✓ Explorations de l'atteinte rénale :

L'analyse urinaire reflétera la maladie glomérulaire avec une protéinurie, une hématurie et un sédiment urinaire actif avec des cylindres. Les tests qui évaluent la fonction rénale étaient altérés chez 30 à 60 % des patients pédiatriques rapportés dans les séries pédiatriques. [189]

La protéinurie des 24 heures est souvent difficile à obtenir avec précision ; le rapport albumine/créatinine urinaires suffit généralement à quantifier la protéinurie avec précision. [11]

Une biopsie rénale est indiquée chez les enfants présentant une atteinte rénale. Elle révèle typiquement une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune (Fig.59).

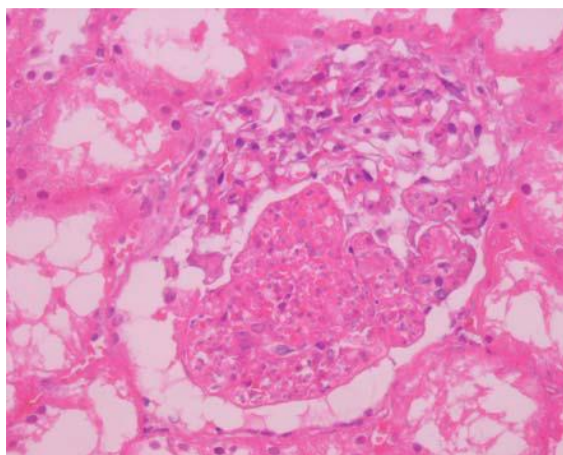


Fig. 59: Glomérule avec lésion nécrosante segmentaire, infiltrates de cellules inflammatoires, et des croissants épithéliaux. (HE, original magnification:*400).[189]

L'immunofluorescence ne montre aucune coloration spécifique et peu ou pas de dépôts denses aux électrons (qui correspond aux dépôts d'immunoglobulines) sont présents en microscopie électronique. [189] L'inflammation granulomateuse est absente et, si elle est présente, elle peut suggérer le diagnostic de GPA. [11]

✓ Explorations de l'atteinte hépatique :

Une radiographie pulmonaire est nécessaire chez tous les patients. Chez les patients présentant des anomalies radiologiques, des techniques plus sophistiquées telles que la TDM sont nécessaires pour définir l'étendue de la maladie pulmonaire. [189]

Une augmentation légère et diffuse de la densité du champ pulmonaire et des « patchy shadows » sont des résultats d'imagerie courants de l'atteinte pulmonaire. [182]

La réalisation de tests de la fonction pulmonaire doit être recommandée lors de l'évaluation du degré d'atteinte pulmonaire dans la PAM. La restriction avec une réduction concomitante de la capacité pulmonaire totale (CPT) est habituellement trouvée dans la spirométrie. [181]

✓ Explorations de l'atteinte Neurologique :

La biopsie cérébrale, considérée par plusieurs comme le gold standard pour le diagnostic de la vascularite cérébrale, permet d'identifier l'angiite et d'écarter les diagnostics alternatifs. Sa sensibilité est toutefois limitée en raison de la nature inégale de la maladie, du fait que la biopsie est parfois faite après le début du traitement immunosuppresseur et des difficultés techniques liées à l'obtention d'échantillons de biopsie cérébrale adéquats. [190]

Les recommandations consensuelles européennes pour le diagnostic des vascularites pédiatriques rares-l'initiative SHARE, concernant le diagnostic paraclinique de la MPA sont les mêmes pour les VAA, tel que la GPA (Voir Recommandations pour la GPA) [29]

4-3- Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel comprend d'autres VAA, comme la GPA et la GEPA, la néphrite lupique, les cas graves de la néphrite de VIgA et les troubles de la coagulation. [189]

Des formes limitées aux reins sont décrites. Le principal diagnostic différentiel est la GPA, bien qu'il faille envisager d'autres causes de " syndrome pneumo-rénal ", notamment le LES, la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) ou syndrome de Goodpasture et d'autres formes de GN. [11]

La PAM contrairement à la GPA et la GEPA, est une vascularite nécrosante non granulomateuse des petits vaisseaux. Le dépôt de complexes immuns est limité ou absent (vascularite pauci-immune). [14]

Un autre diagnostic différentiel rare est la glomérulonéphrite varicelleuse mimant la PAM : les manifestations rénales de la néphrite varicelleuse, une entité rare observée principalement chez les individus immunodéprimés, peuvent précéder les lésions cutanées et une telle présentation peut mimer les caractéristiques cliniques de la PAM. [191]

5. Prise en charge thérapeutique :

Les traitements de la PAM chez l'enfant sont principalement les mêmes que ceux de l'adulte.[182] Le traitement peut être divisé en deux parties : l'induction et la maintenance.

Pour le traitement d'induction, les CS et le CP sont largement acceptés.

Le CP est le médicament cytotoxique le plus fréquemment utilisé pour le traitement d'induction de la PAM. [182] Des CS oraux quotidiens (1-2 mg/kg/j) et du CP (2mg/kg/j p.o. ou des impulsions IV mensuelles de 0,75g/m²) peuvent être initiés comme traitement d'induction.

Chez les patients atteints d'une maladie grave, il est également suggéré d'administrer de la méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours.

Pour le traitement d'entretien, la dose de CS est réduite progressivement en fonction de la réponse clinique et biologique, mais pas avant 4 semaines, à 1 mg/kg/j et la dose est diminuée de 10 mg toutes les 2 semaines pour atteindre une dose minimale de 10 mg/j, puis tous les deux jours. Cette dose est maintenue pendant un an après la rémission clinique. Pour le régime d'entretien, la dose totale de CP a toujours été une préoccupation pour les pédiatres. L'étude CYCAZAREM a montré que le remplacement du CP par de l'AZA à 3 mois est également efficace pour le contrôle de la maladie.

Le MTX s'est également révélé être une alternative pour le traitement d'entretien. Un certain nombre de séries d'adultes ont suggéré la poursuite du CP oral après la rémission.

L'échange plasmatique doit être envisagé en cas d'atteinte organique grave, pour ceux qui présentent une GNRP ou une capillarite pulmonaire.[11]et [189]

Des agents plus récents, dont le MMF et le RTX, sont également de plus en plus utilisés, à la fois comme agents d'induction de la rémission et agents d'entretien. [11]

Les cellules B représentent une cible potentielle pour les thérapies immunomodulatrices. Le RTX, un anticorps monoclonal chimérique spécifique du CD20 humain, détruit les lymphocytes B. [180]

En raison de la rareté des rapports sur son utilisation dans la population pédiatrique et du fait que seules des données de suivi à court terme sont disponibles, les recommandations EULAR-ERA EDTA suggèrent que le RTX soit réservé aux cas de PAM les plus sévères, ne répondant pas au traitement conventionnel. Malgré ce fait, l'utilisation du RTX dans la vascularite pédiatrique est en augmentation, en raison des effets secondaires moins sévères de ce traitement. [181]

6. Evolution/Pronostic :

Pour la PAM chez les enfants, la mortalité pendant le suivi pédiatrique est estimée à 0-14%. [11]

Comparée à la PAM de l'adulte, la morbidité de la PAM chez l'enfant est plus faible (1/10 de celle de la PAM de l'adulte). [182]

Grâce aux progrès réalisés dans le domaine du diagnostic et du traitement, le pronostic de la PAM s'est amélioré et la rémission peut être obtenue chez 80 % des patients. Les 20 % de cas restants sont généralement ceux qui, malgré le traitement, évoluent vers une insuffisance rénale terminale, voire exigent une transplantation rénale.

La littérature suggère qu'un titre élevé d'ANCA au moment du diagnostic peut être lié au risque d'insuffisance rénale dans le futur, mais il n'y a pas de corrélation entre le titre d'ANCA et le degré de fibrose pulmonaire. Il est également rapporté que

la diminution des ANCA après le traitement initial peut être le marqueur d'une bonne réponse au traitement. [181]

Un diagnostic précoce et un traitement précoce et standard sont des facteurs clés pour améliorer le pronostic de la PAM. Les stéroïdes et les agents cytotoxiques constituent un traitement efficace de la PAM.

Il a été signalé qu'une réponse initiale favorable au traitement immunosuppresseur n'empêche pas nécessairement l'apparition de cicatrices rénales. Par conséquent, un suivi régulier est important pour améliorer le pronostic. [192]

*La vascularite leucocytoclasique
cutanée isolée*

La vascularite leucocytoclasique (VLC) est une vascularite cutanée rare des petits vaisseaux qui affecte les veinules post-capillaires. [193]

La vascularite leucocytoclasique cutanée est un type de vascularite des vaisseaux de petit calibre limitée aux capillaires et aux veinules postcapillaires du plexus superficiel. [194]

Microscopiquement, la lésion est caractérisée par la présence de cellules inflammatoires autour de la paroi vasculaire, associée à une fragmentation des neutrophiles (leucocytoclasie) et une nécrose fibrinoïde. [194]

L'individualisation des Vascularites leucocytoclasiques cutanées isolées (VLCI) permet de limiter la confusion due à l'appellation « vascularite d'hypersensibilité » (qui repose sur un mécanisme pathogénique précis) en la réservant aux vascularites secondaires à des complexes immuns dirigés contre un antigène étranger (le plus souvent lors d'une maladie sérique secondaire à une prise médicamenteuse).

Au contraire, l'appellation VLCI permet de regrouper des vascularites dont les causes peuvent être multiples (y compris médicamenteuses), mais qui se limitent à une atteinte cutanée. [19]

Les caractéristiques démographiques, l'aspect clinique et les étiologies de la VLC cutanée sont mal caractérisés dans la tranche d'âge pédiatrique. [195]

1. Epidémiologie :

Les études sur l'incidence de la VLC montrent qu'elle est plus fréquente dans la population adulte, avec une incidence croissante avec l'âge. [193]

Dans une étude rétrospective portant sur 56 enfants vus dans une clinique aux États-Unis entre 1993 et 2013 et présentant des caractéristiques cliniques et une biopsie cutanée compatibles avec une VLC, 27 cas (48 %) se sont avérés être dus à une vascularite à IgA. Les autres cas étaient dus à une vascularite cutanée des petits vaisseaux (n=19, 34%), une vascularite urticarienne (n=5, 9%), des vascularites associées aux ANCA (n=4, 7%) et un œdème aigu hémorragique du nourrisson (OAHN) (n=1, 2%). [195]

2. Etiologies :

Le développement de la VLC cutanée peut être idiopathique ou secondaire à des infections, des néoplasmes, des troubles du tissu conjonctif ou à la prise de médicaments, notamment la rifampicine et la pyrazinamide. [194] Un plus petit sous-ensemble de cas est observé chez les personnes atteintes d'une maladie systémique, comme les troubles inflammatoires, y compris les MICI. [193]

3. Physiopathologie :

Les études postulent que la VLC est le résultat de l'interaction entre des facteurs environnementaux et génétiques. [193]

La pathogenèse de la VLC comprend l'accumulation de cellules inflammatoires autour des parois des vaisseaux, la fragmentation des neutrophiles et la nécrose fibrinoïde. [196] Le mécanisme impliqué dans la VLC cutanée est le dépôt de complexes immuns suivi de l'activation des voies du complément. [194]

Un facteur incitant, tel qu'une infection ou un complexe immunitaire circulant, crée la réponse du système immunitaire qui entraîne la VLC. L'excès d'antigène entraîne la formation d'anticorps, et la formation ultérieure de complexes antigènes anticorps se déposent dans les parois des vaisseaux sanguins. [193]

L'activation du complément, causée par l'accumulation de complexes immuns, entraîne la libération de substances vasoactives et de facteurs chimiotactiques, l'accumulation de leucocytes à noyaux polymorphes et la libération d'enzymes lysosomales qui, à leur tour, endommagent la paroi vasculaire. [196]

4. Diagnostic clinique et paraclinique :

Pour poser le diagnostic de VLC cutanée, il est nécessaire d'exclure les manifestations systémiques et les glomérulopathies. [194]

Cliniquement, les symptômes typiques de la VLC comprennent un purpura palpable, surtout dans les extrémités inférieures ; les lésions sont rarement observées dans les

extrémités supérieures ou le tronc. Pendant la phase aiguë, outre le purpura palpable, on peut observer des pétéchies, un épuisement, des myalgies, des arthralgies et une fièvre. [196]

Les lésions peuvent devenir coalescentes, ulcéreuses ou être entourées de bulles hémorragiques. On peut observer également des lésions urticariennes. Les lésions ne sont généralement pas douloureuses, bien qu'elles puissent provoquer des brûlures et des démangeaisons. [197]

Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion. En général, les échantillons de biopsie cutanée provenant de lésions datant de 24 à 48 heures doivent être examinés par microscopie optique et par immunofluorescence directe. [197]

Microscopiquement, la lésion est caractérisée par la présence de cellules inflammatoires autour de la paroi vasculaire, associée à une fragmentation des neutrophiles (leucocytoclasie) et une nécrose fibrinoïde. [194]

Afin d'évaluer les facteurs externes ou l'atteinte extracutanée, il convient de procéder à une anamnèse complète, une revue des systèmes, un examen physique et des analyses biologiques spécifiques. [197]

5. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel vise principalement à écarter les vascularites systémiques des petits vaisseaux accompagnées des manifestations cutanées, notamment la vascularite à immunoglobuline A et les vascularites associées aux anticorps cytoplasmiques antineutrophiles (ANCA). [197]

6. Prise en charge thérapeutique :

La VLC est prise en charge en traitant la cause sous-jacente. Dans le cas d'une vascularite causée par des médicaments, il est recommandé d'arrêter le médicament et de le remplacer par un régime alternatif, ce qui entraîne une amélioration de la lésion. Les manifestations cutanées sévères peuvent nécessiter un traitement par corticoïdes. [194]

Les vascularites « Autres » :

Lors de l'élaboration des critères de consensus approuvés par l'EULAR/PReS pour la classification des vascularites pédiatriques, tous les membres ont convenu de la nécessité de créer un groupe d'"autres vascularites", dans lequel seraient placées les maladies qui n'entrent dans aucune catégorie, ou qui entrent dans plusieurs catégories, ou pour lesquelles un processus étiologique a été défini.[25]

La maladie de Behçet (MB)

La maladie de Behçet (MB) est une maladie multisystémique qui a été rapportée pour la première fois par un dermatologue turc, Hulusi Behcet, en 1937, comme une maladie provoquant des aphtes buccaux et génitaux récurrents avec uvéite. [198] Elle a une distribution extrêmement unique caractérisée par l'incidence la plus élevée dans les communautés vivant le long de la route historique de la soie, à partir de l'Extrême-Orient à la région méditerranéenne. [199] [200]

Il s'agit d'une vascularite systémique qui peut affecter les vaisseaux sanguins de toute taille et de tout type [199] et impliquer presque tous les systèmes organiques avec d'autres caractéristiques, notamment des manifestations cutanées typiques, une atteinte gastro-intestinale, neurologique et vasculaire. [198]

Même si elle est considérée comme une seule entité, la présentation clinique de la MB est hétérogène et peut varier selon le sexe, le pays de résidence et l'âge d'apparition. [201] Les lésions cutanées sont très fréquentes dans la MB pédiatrique (40-90%). [202]

Il a été rapporté qu'environ 15 à 20 % de tous les patients atteints de la MB la développent dans l'enfance. La MB pédiatrique diffère de celle de l'adulte non seulement par l'âge d'apparition de la maladie, mais aussi par la fréquence et la distribution des manifestations cliniques, la gravité de la maladie et son évolution. En outre, elle commence généralement par un phénotype clinique incomplet et le développement d'un phénotype complet prend plus de temps chez les patients pédiatriques. [199]

Le diagnostic est établi en fonction des signes cliniques. Il peut être difficile en raison de l'absence de test diagnostique spécifique, du long intervalle de temps entre le premier signe de la maladie et le phénotype complet de la maladie ainsi que du vaste diagnostic différentiel. [203]

1. Définition-Classification :

La MB est une vascularite multisystémique pouvant toucher des vaisseaux de toutes tailles et de tous types. [199] Le terme MB pédiatrique (PEDBD) est utilisé pour les cas diagnostiqués pendant l'enfance, tandis que le terme MB juvénile est utilisé pour les cas qui

présentent des manifestations de la maladie avant l'âge de 16 ans, mais le diagnostic est posé à l'âge adulte. [204]

Dans la CHCC 2012, la MB est décrite comme une vascularite pouvant affecter des artères ou des veines de toute taille, et se caractérise par des ulcères aphteux buccaux et/ou génitaux récurrents accompagnés de lésions inflammatoires cutanées, oculaires, articulaires, gastro-intestinales et/ou du système nerveux central. [205]

De nombreux critères de diagnostic et/ou de classification de la MB ont été proposés jusqu'à présent. Le Groupe d'étude international (ISG) de la MB, avec la collaboration de plusieurs pays [204] a proposé, en 1990, la classification la plus utilisée : ulcération buccale récurrente au moins trois fois par an, comme critère obligatoire, associée à au moins deux autres critères parmi une liste de symptômes cutanés et oculaires, qui avait une sensibilité diagnostique de 85 % et une spécificité de 96 %. La sensibilité relativement faible de cette classification était liée à la charge donnée à l'ulcération buccale, qui peut être absente chez 5 % des patients, et à la positivité du test de pathergie, qui n'est pas applicable dans toutes les populations.[201]

Si un des critères seulement est présent avec des ulcérations buccales récurrentes, le terme de maladie de Behçet incomplète est appliqué.[205]

En 2014, l'équipe internationale pour la révision des critères internationaux de la MB (ICBD), avec des contributions de 27 pays, a développé un système de notation et a proposé de nouveaux critères avec une sensibilité plus élevée. [204]

Les principales différences entre ces critères sont que tous les critères ne sont pas évalués avec des points égaux et que l'aphtose buccale n'est pas un critère obligatoire. [204] La positivité du test de pathergie était définie comme un critère facultatif. [202] Un autre changement important est l'ajout des manifestations vasculaires et des atteintes neurologiques aux critères. Parmi ces critères, les aphtes buccaux et l'ulcération génitale ont été notés à 2 points ; tous les autres critères ont été notés à 1 point. Un score total de 4 et plus a été signalé pour le diagnostic. [204]

La caractéristique commune de tous ces critères était qu'ils étaient tous définis pour des patients adultes, et qu'il y avait un manque de validation pour la MB de l'enfant. [204]

Compte tenu de la rareté et de la variété des présentations cliniques de la MB pédiatrique, l'étude PEDBD a visé en 2015 à établir des critères pour les patients pédiatriques en utilisant la plus grande cohorte prospective jamais rapportée à ce jour pour la MB chez l'enfant (tableau 19). [201] Contrairement aux critères de l'ISG, les ulcères buccaux récurrents ne sont pas obligatoires et le test de pathergie n'est pas inclus. Chaque critère a reçu le même coefficient, et la présence d'au moins trois des six critères était requise. [204]

Jusqu'à présent, le seul ensemble de critères recommandé pour la MB pédiatrique est celui du groupe d'étude de la maladie de Behçet pédiatrique (PEDBD).[199]

Tableau 19: Critères de la classification internationale de la maladie de Behçet - Critères pédiatriques de la MB 2015 [201]

Manifestations cliniques	Description	Value/Item
Aptose buccale récidivante	Au moins 3 épisodes/an	1
Ulcération génitale	Typiquement avec cicatrice	1
Atteinte cutanée	Folliculite nécrotique, lésions acnéiformes, érythème noueux	1
Atteinte oculaire	Uvéite antérieure ou postérieure, Vascularite rétinienne	1
Signes neurologiques	A l'exception des céphalées isolées	1
Signes vasculaires	Thromboses veineuses, thromboses artérielles, anévrysmes artériels	1

Trois des six éléments sont nécessaires pour classer un patient comme ayant une MB pédiatrique.

2. Epidémiologie :

La prévalence de la MB varie selon les régions géographiques à travers le monde et la prévalence la plus élevée a été rapportée dans les communautés vivant le long de l'historique route de la soie,[199] une vaste zone située entre les pays méditerranéens et l'Asie orientale.[202] Cependant, la MB n'est en aucun cas limitée à ces régions.[205] et il y a une incidence croissante de rapports de cas dans le monde entier. [204]

Il n'existe pas de données exactes sur la prévalence de la MB pédiatrique. Il a été rapporté qu'environ 15 à 20 % de tous les patients atteints de la MB la développent dans l'enfance. [199]

L'âge moyen d'apparition de la maladie varie entre 4,9 et 12,3 ans. La maladie peut survenir même chez les nouveau-nés.

Dans la plupart des séries, les garçons et les filles sont affectés avec une fréquence égale, et le rapport garçons-filles varie entre 0,6 et 2,1. [206]

L'agrégation familiale est élevée et elle a été observée dans 9 à 42 % des cas. [201]

Le retard diagnostique est d'environ 3 ans dans les cohortes pédiatriques rapportées. [199]

La fréquence et la gravité des manifestations cliniques varient selon le sexe. En général, il semble que les garçons ont une évolution plus grave de la maladie que les filles. Alors que les uvéites et les atteintes vasculaires graves sont plus fréquentes chez les garçons, les aphtes génitaux et l'érythème noueux sont plus fréquents chez les filles.[199]

3. Étiopathogénie et contexte génétique :

L'étiopathogénie de la MB n'a pas encore été totalement élucidée. L'opinion largement acceptée à la lumière des connaissances actuelles est que divers déclencheurs infectieux et/ou environnementaux identifiés et/ou non identifiés peuvent jouer un rôle chez les individus présentant une susceptibilité génétique.

On pense que la maladie a des mécanismes pathogéniques ressemblant aux maladies auto-immunes, aux maladies auto-inflammatoires et aux spondylarthropathies séronégatives. [199]

La relation entre les agents infectieux et la maladie, tels que les bactéries et les virus, a été étudiée depuis la définition de la maladie, à tel point que Hulusi Behçet lui-même a mentionné une possible étiologie virale dans la définition de la maladie. Il existe plusieurs études dans la littérature qui suggèrent certains des micro-organismes qui peuvent être des déclencheurs de la MB. Une de ces études soutient qu'une réaction croisée détectée entre certains antigènes streptococciques et certaines protéines corporelles (les protéines de choc thermique) est responsable de la pathogenèse de la maladie. Dans une autre étude, les auteurs ont rapporté que les anticorps contre certains micro-organismes tels que *S. sanguinis*, *S. pyogenes*, sont détectés plus fréquemment chez les patients atteints de la MB que dans le groupe de contrôle. [199] La colonisation de *Streptococcus sanguinis* dans la flore buccale des patients atteints de la MB a été observée comme étant élevée et induisant des symptômes de type MB chez les souris. [198] En outre, l'activation de la maladie signalée après des interventions buccales et les différences significatives mises en évidence dans le microbiote buccal et intestinal des patients atteints de la MB dans diverses études soutiennent également la relation entre les agents microbiens et la MB. [199]

La MB présente également un dysfonctionnement du système immunitaire dans lequel les lymphocytes T (lymphocytes T cytotoxiques ($\gamma\delta$), cellules Th1, lymphocytes T régulateurs et cellules Th17) jouent un rôle central. Des anomalies des neutrophiles, telles qu'une hyperactivation et une augmentation de la chimiotaxie, de la phagocytose, de la génération de superoxyde et du niveau de myéloperoxydase, probablement à cause de communication étroite entre les cellules T et les neutrophiles, ont également été rapportées chez les patients atteints de la MB.

La nature épisodique de la MB, l'implication du système immunitaire inné et les caractéristiques similaires à d'autres maladies auto-inflammatoires monogéniques indiquent qu'il existe une corrélation entre la MB et l'auto-inflammation. La MB s'inscrit plutôt bien

dans le cadre de l'auto-inflammation liée à l'IL-17; cependant, comme mentionné ci-dessus, le système immunitaire adaptatif joue apparemment aussi un rôle dans la pathogenèse de la MB. [198]

Le rôle de la génétique dans la MB est soutenu par les rapports de cas familiaux, l'association bien connue entre BD et HLA-B51, la fréquence de la BD parmi la population vivant le long de la route de la soie, les preuves d'anticipation génétique et les récentes GWAS.[198] L'HLA B51 est le facteur génétique de prédisposition à la MB le plus connu.[204] Les GWAS ont révélé des associations entre la MB et plusieurs gènes non HLA comme l'ERAP1, le récepteur de l'IL23 (IL-23R), IL-23R/IL-12RB2, IL-10, STAT4. Il est possible que l'ERAP1 joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la MB via la réponse aux protéines non repliées (unfolded protein response (UPR)) et le stress endoplasmique.[198]

Il a été démontré que l'agrégation familiale de la MB, qui soutient le fond génétique de la maladie, est significativement plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes, ce qui peut être partiellement expliqué par les maladies monogéniques mimant la MB récemment décrites, notamment l'haploinsuffisance de l'A20 (HA 20).[199]

4. Diagnostic positif :

La MB est une maladie systémique récurrente qui affecte pratiquement tous les organes du corps. La présentation clinique est variable et comprend des ulcères buccaux, des ulcères génitaux, des lésions papulopustulaires, un érythème noueux, une folliculite nécrotique, des lésions oculaires, vasculaires, neurologiques, cardiaques et pulmonaires, une arthrite et une thrombophlébite.

Une étude a rapporté qu'un nombre significativement plus élevé de patients pédiatriques atteints de la MB présentent des symptômes gastro-intestinaux, une atteinte neurologique et des arthralgies, par rapport aux adultes. [198]

Les symptômes ont tendance à se manifester par groupes, comme par exemple, le groupe acné/arthrite/enthésite ou le groupe de vascularite (thrombus veineux et artériopathie pulmonaire).[205] Le groupe d'atteinte muco-cutanée seule est le phénotype le plus bénin de la MB, sans provoquer d'atteinte organique majeure. [200]

La répartition des signes cliniques diffère selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Les signes cutanéomuqueux, ainsi que l'atteinte oculaire et articulaire, sont observés dans les premiers stades de la maladie, tandis que l'atteinte du système gastro-intestinal, du système nerveux central et des gros vaisseaux survient souvent tardivement.

L'installation du tableau clinique peut prendre des années après l'apparition des premiers symptômes. [204] Dans une étude portant sur 40 enfants coréens, l'intervalle moyen entre la première et la deuxième manifestation majeure était de 7 ans. [205] Les symptômes sont souvent autolimités avec une évolution épisodique récurrente. La MB est caractérisée par des rechutes et des rémissions. [204]

4-1- Le diagnostic clinique :

Il n'y a pas de résultats de laboratoire qui montrent une bonne corrélation avec les données cliniques. Les critères cliniques constituent la base de la classification et du diagnostic. Les données cliniques des différentes cohortes de PEDBD sont présentées dans le tableau 20. [204]

Tableau 20: Comparaison de diverses cohortes pédiatriques de la MB [204]

	Atmaca et al. 2011	Kone-Paut et al. 2016	Gallizzi et al. 2017	Shahram et al. 2018
Nombre de cas	110	156	110	204
Âge au premier symptôme(ans)	11.6±3.4	7.8 ±4.3	8.3±	10.5±3.4
Aptose buccale (%)	100	100	94.5	91.7
Ulcères génitaux (%)	82.7	55.1	33.6	42.2
Signes cutanés (%)	37.3*	66.6	39.6	51.5
Positivité de la pathergie (%)	45.5	ND	14.5	57
Signes oculaires (%)	61.8	45.5	43.6	66.2
Atteinte articulaire (%)	22.7	41	42.7	30.9
Atteinte gastro-intestinale (%)	ND	29.4	42.7	5.9
Atteinte neurologique (%)	3.6	59.6	ND	4.4
Atteinte vasculaire (%)	3.6	14.7	1.8	6.4
Antécédents familiaux (%)	12.3	24.4	12	9.9

*Uniquement l'érythème noueux

- **Fièvre :**

Près de la moitié des patients ont des fièvres récurrentes. La fièvre peut être associée à une atteinte vasculaire et neurologique et peut également être observée en association avec des poussées d'aphtose buccale. Cette présentation clinique ressemble au syndrome PFAPA, qui se produit fréquemment dans l'enfance et qui doit être pris en compte dans le diagnostic différentiel.[202]

- **Manifestations cutaneo-muqueuses :**

- 1) **ulcères buccaux (aphtes) :**

Des lésions muco-cutanées récurrentes apparaissent le plus souvent pendant la phase initiale de la maladie. [204]

Les ulcérations buccales récurrentes, qui sont observées dans 96 à 100 % des cas pédiatriques, sont la manifestation la plus courante de la maladie. [199]

Bien que l'ulcération buccale ne soit plus obligatoire dans les nouveaux critères de classification de la PEDBD, elle représente chez la plupart des patients la première manifestation de la maladie (80-98%), survenant à un âge moyen de 8-9 ans. Elle peut précéder les autres symptômes de plusieurs années et être la seule manifestation pendant une moyenne de 3,7 ans avant le diagnostic.[206]

Les ulcérations buccales (UB) peuvent se présenter comme des lésions circulaires ou ovales, douloureuses avec des bords nets et érythémateux, à fond jaunâtre et sont recouvertes d'une pseudomembrane blanchâtre.[198] [44] Elles sont localisées sur les muqueuses non kératinisées,[198] autour de la langue ou sur les muqueuses oropharyngées et buccales,[204] principalement les lèvres, les joues et le palais.[202]

Bien que les lésions aient tendance à être étendues et multiples, elles peuvent être uniques et sembler herpétiformes ou nécrotiques. Des ulcères mineurs et majeurs peuvent être observés.[202]

Les lésions sont douloureuses et peuvent gêner l'alimentation, la parole ou la déglutition. [201]

Elles ont tendance à se résorber spontanément [200] et à guérir sans cicatrice. [204] L'exception à cette règle est la maladie néonatale, qui peut entraîner des cicatrices importantes.[205] Le temps moyen de guérison est de 10 jours, mais les ulcères majeurs peuvent persister pendant des semaines. [202]



Fig. 60: Aphtes buccaux au cours de la MB [198] [205]

Les UB devront être objectivées par un médecin pour éliminer les nombreuses autres causes d'ulcérations buccales récidivantes (ulcérations traumatiques, érythème polymorphe, etc.). Elles sont aspécifiques et peuvent être rencontrés dans de nombreuses pathologies (maladies inflammatoires du tube digestif, maladies auto-inflammatoires. . .) ou être idiopathiques. C'est l'association aux autres symptômes ou le contexte familial qui devra faire évoquer la MB. [207]

2) Ulcérations génitales :

Les ulcérations génitales (UG) douloureuses sont les lésions les plus importantes et les plus spécifiques chez les patients atteints de la MB.[200]Elles surviennent généralement après les ulcères buccaux.[205]

Bien que les UG soient rapportées comme étant moins fréquentes que chez les adultes (33-83% chez les enfants par rapport à 60-90% chez les adultes), elles sont toujours la deuxième manifestation la plus fréquente après les UBR.[199] Les UG sont plus fréquemment observées chez les filles que chez les garçons [206]et apparaissent souvent après la puberté.[126] Dans l'étude PEDBD, elles sont apparues à un âge moyen ($\pm$ SD) de $11,23 \pm 4,32$ ans. [201]

Les UG se présentent initialement comme des papules qui évoluent rapidement vers des ulcérations douloureuses et profondes avec un œdème érythémateux en périphérie. [198] Contrairement aux lésions buccales, les lésions génitales ont tendance à être douloureuses,

plus profondes, irrégulières,[199] et guéries généralement avec une cicatrice sur la zone affectée, La guérison se fait en 2-4 semaines et les ulcères de plus de 1 cm laissent généralement une cicatrice.[198] Chez les filles, les ulcères des petites lèvres et du vestibule peuvent guérir sans formation de cicatrice. [198]

Chez les garçons, les UG sont localisées le plus souvent sur le scrotum et la région inguinale, contre la vulve et la région inguinale chez les filles. [198]

Les aphtes peuvent apparaître dans d'autres régions.[206] Les zones périnéales et périanales peuvent également être touchées. [204] Une ulcération cutanée de la région périanale a été observée chez 7-30% des patients. [206] et doit être différenciée de l'aphtose anale qui peut être trouvée dans les MICI. [202]



Fig. 61: Ulcération génitale au cours de la MB [198]

Chez l'enfant, l'association d'UB plus UG n'est pas suffisante pour confirmer le diagnostic de la MB. [201]

3) Autres signes cutanés :

Les lésions cutanées sont très fréquentes dans la MB pédiatrique (40-90%). Elles apparaissent plus tard que l'UB, à un âge moyen de 10-13 ans.[202] Dans la cohorte PEDBD, elles apparaissent plus tard que l'UB, à un âge moyen de 10,36 ($\pm 4,30$) ans. [201]

Les lésions varient entre un érythème noueux, folliculite, lésions papulopustulaires (acnéiformes), purpura, lésions vasculitiques cutanées, nodules dermiques (thrombophlébite superficielle) et ulcères. [205] [202] Les manifestations cutanées les plus fréquentes sont la pseudofolliculite et l'érythème noueux, qui sont observés respectivement chez 14,5-30,3% et 13,6%-18,7% des patients pédiatriques. [206] La folliculite nécrotique et les lésions acnéiformes sont plus fréquentes chez les garçons, tandis que l'érythème noueux est plus fréquent chez les filles. [202]

Les pseudo folliculites nécrotiques sont des pustules non folliculaires stériles. Elles se présentent initialement sous forme de papulovésicules puis de pustules qui se recouvrent secondairement d'une croûte. L'atteinte du dos, des fesses et des membres est fréquente et évocatrice mais le visage peut également être atteint. [44]



Fig. 62: Folliculite nécrosante au cours de la MB [198]

Les lésions acnéiformes ne se limitent pas seulement aux zones typiques de l'acné (visage et partie supérieure du tronc) mais peuvent également se retrouver sur les membres inférieurs.[202] Cette constatation peut aider à établir un diagnostic différentiel entre les acnés de la MB et les acnés communes des adolescents. [199]

Des nodules dermo-hypodermiques douloureux rouges sombres correspondant à d'authentiques lésions d'érythème noueux ou linéaires correspondant à des phlébites peuvent être présents. D'autres types de lésions liées à l'atteinte artérielle peuvent être observées comme un purpura ou une nécrose des extrémités. [44]

La peau des patients atteints de la MB est irritable à la piqure, aux traumatismes mineurs et au rasage. [201]

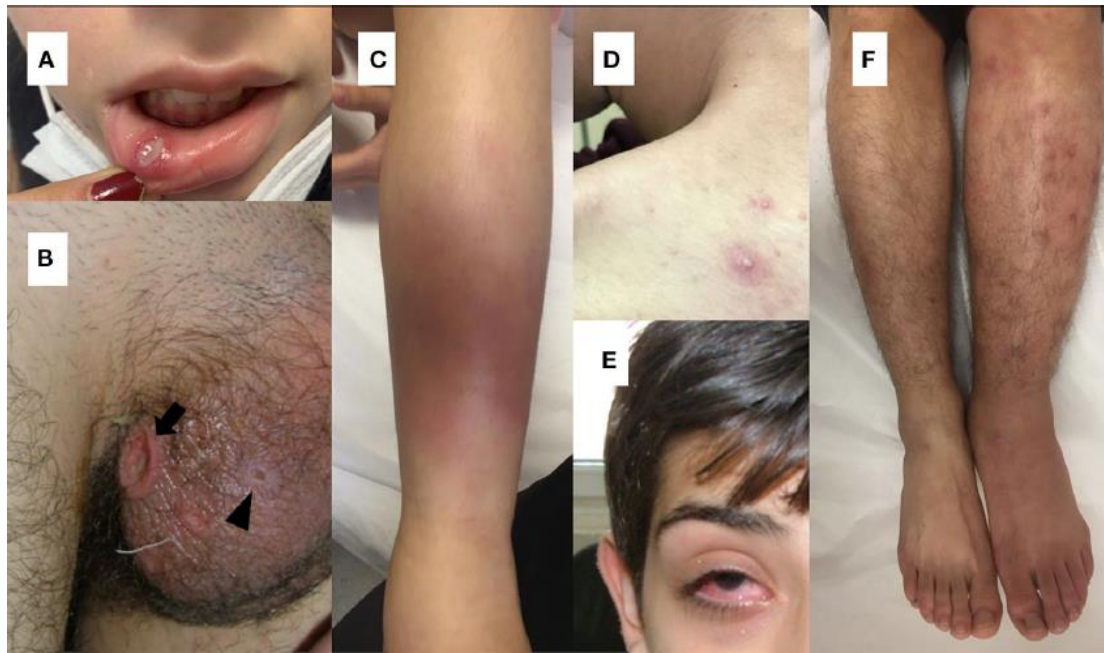


Fig. 63: (A) lésion aphteuse buccale (B) ulcération génitale (arrow) and cicatrice (arrow head) (C) Erythème noueux (D) lésion pustuleuse (E) Uvéite chez un enfant atteint de MB (F) Différence de diamètre des extrémitées suggérant une thrombose veineuse profonde chez un enfant atteint de MB. [199]

4) Le test de pathergie :

Le test de pathergie consiste en une piqure intradermique avec une aiguille de calibre 20 ou plus petite, 5 mm obliquement dans la face de flexion de l'avant-bras du patient, dans des conditions stériles. Il est considéré comme positif lorsqu'une petite papule ou pustule érythémateuse indurée se forme dans les 48 heures. Le test est une réponse d'hypersensibilité

non spécifique de la peau contre un traumatisme. Cependant, il n'est pas lié à l'atteinte d'un organe spécifique ou à l'activité de la maladie. Il s'agit d'un signe d'alerte dans la MB, mais il n'est pas pathognomonique. La positivité du test varie entre 40 et 80 % en raison des différences géographiques et démographiques. Par conséquent, il n'a pas été inclus dans les critères de classification de la PEDBD nouvellement proposés. [204]



Fig. 64: Test de pathergie positif [198]

Autres manifestations cliniques :

- **Manifestations oculaires**
- **Manifestations vasculaires**
- **Manifestations Neurologiques**
- **Manifestations Gastro-intestinales**
- **Manifestations musculo-squelettiques**
- **Autres manifestations**

Âge extrême dans la MB pédiatrique : la MB néonatale

La MB néonatale est rare, et les symptômes apparaissent à la naissance ou peu après. Seuls quelques cas ont été rapportés dans la littérature.

La plupart des cas avaient des antécédents maternels de MB, et les mères étaient symptomatiques pendant la grossesse. Ceci suggère un passage transplacentaire d'anticorps maternels pathogènes. Cependant, certains rapports ont été faits sans antécédents de symptômes maternels, ce qui rend le rôle des anticorps maternels incertain.

Dans les rapports antérieurs, les présentations les plus fréquentes de la MB néonatale étaient les ulcères buccaux récurrents et les manifestations cutanées, notamment les lésions pustuleuses et l'érythème noueux. La moitié des cas présentaient des ulcères génitaux récurrents.

Presque tous les cas de MB néonatale ont eu une évolution bénigne de la maladie, et les symptômes se sont résolus dans les 9 semaines, spontanément ou après une courte cure de prednisolone.

Néanmoins, un cas fatal a été rapporté. Sunila Jog et al. ont rapporté un cas rare d'un patient atteint de MB néonatale ayant eu une crise d'épilepsie le 6e jour de vie avec des infarctus ischémiques cérébraux et une hémorragie consécutifs. Le décès est survenu après l'arrêt des soins de réanimation le 9e jour. [206]

4-2- Diagnostic paraclinique :

1. L'anatomopathologie :

La lésion anatomopathologique sous-jacente est une vascularite occlusive dans les artérioles et les veines. Dans la peau, les lésions peuvent être nécrosantes mais ne présentent pas de dégénérescence fibrinoïde.

L'inflammation de la synoviale est non spécifique, avec une infiltration neutrophile prédominante.

Les biopsies musculaires ont mis en évidence un large éventail d'anomalies, allant des infiltrats périvasculaires et de la fibrose à la nécrose musculaire.

Il existe une certaine controverse concernant l'histopathologie de la réaction de pathergie. Une étude de série de la lésion a révélé un infiltrat cellulaire inflammatoire mixte périvasculaire superficiel et profond, avec un pic de neutrophiles à 24 heures. La présence d'une véritable vascularite n'a pas été signalée dans cette étude. Cependant, une vascularite leucocytoclasique et une réaction vasculaire neutrophilique avec œdème endothélial ont également été rapportées. [205]

Les ulcères de l'atteinte GI sont principalement situés au niveau de l'iléon terminal épargnant les zones périanales et rectales. Les biopsies de ces lésions ont révélé une inflammation chronique active sans formation de granulomes. [200]

2. Examens de laboratoires :

Il n'y a pas d'examen de laboratoire qui indique un diagnostic de la MB. [205] Les réactifs de phase aiguë, notamment la CRP et la VS, peuvent ne pas être modifiés, sauf en cas d'inflammation active des séreuses, d'atteinte cérébrale ou de vascularite. [201]

La présence d'auto-anticorps n'est pas attendue dans la MB; cependant, un rapport a signalé la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes des muqueuses oculaires et orales.

Les anticorps anti-cardiolipine sont rares. Des taux élevés d'antigène du facteur de von Willebrand et des taux réduits de la thrombomoduline ont été associés à la vascularite et à la maladie active. Les concentrations de la protéine C et de la protéine S étaient normales.

Les neutrophiles sont des cellules infiltrantes importantes dans les lésions cutanées et oculaires de la MB, et des anomalies de leur fonction ont été signalées.

L'analyse du liquide synovial se caractérise également par une prédominance de neutrophiles et un faible taux de glucose. [205]

L'étude du LCR peut révéler des taux de protéines élevés, une pléiocytose contenant des cellules polynucléaires et des lymphocytes et une élévation de l'IL-6 dans le LCR. [206]

La fréquence de l'HLA-B51 varie d'une population à l'autre et ne fait pas partie des critères de diagnostic. [205] Par conséquent, la MB ne peut être exclue en l'absence de l'antigène HLA-B51. [201]

3. Examens radiologiques :

Les examens d'imagerie les plus importants sont l'angiographie pour préciser l'étendue et le caractère des lésions vasculaires et l'IRM pour évaluer les effets de la maladie sur le SNC. L'angio-IRM est une alternative à l'angiographie directe, bien qu'elle soit moins précise pour l'imagerie des artères les plus petites. [205]

Dans l'atteinte GI de la MB, les examens endoscopiques et coloscopiques sont importants pour différencier cette maladie de la maladie de Crohn. [204]

4-3- Diagnostic différentiel :

Comme la MB peut se présenter avec diverses combinaisons de symptômes cliniques liés à plusieurs systèmes organiques, son diagnostic différentiel est vaste.

Les aphtes buccaux récurrents, ne sont pas spécifiques et peuvent également être observés dans le cadre de diverses infections (herpès simplex, syphilis, VIH), de carences vitaminiques, de maladies hématologiques comme la neutropénie cyclique, le syndrome PFAPA, le syndrome d'hyperimmunoglobuline D, le LES et les MICI. Main et al. ont suggéré que les ulcères multiples, les ulcères de taille variable avec des bords érythémateux et les ulcères sur le palais mou et l'oropharynx sont les caractéristiques qui peuvent être utiles pour différencier les ulcères buccaux liés aux BD.

Les ulcères génitaux doivent être différenciés des maladies vénériennes comme la syphilis, le virus de l'herpès simplex, surtout chez les adolescents sexuellement actifs.

Des caractéristiques communes avec la MB, telles que des manifestations constitutionnelles, des aphtes buccaux, une arthrite non érosive, des troubles neurologiques et vasculaires, peuvent être observées au cours du LES. De même, les maladies associées aux ANCA et la MB ont également des manifestations cliniques communes. Ces maladies doivent être gardées à l'esprit en cas de manifestations communes dans le diagnostic différentiel de la MB, et la recherche d'anticorps peut être bénéfique pour différencier ces maladies.

Les MICI sont un autre excellent exemple des maladies faisant partie des diagnostics différentiels de la MB.[199] Les deux maladies partagent des symptômes abdominaux et des manifestations extra-intestinales similaires. [206] Les ulcères buccaux, l'arthrite non érosive, l'atteinte gastro-intestinale, les manifestations oculaires et cutanées sont des manifestations typiques des MICI. Les manifestations gastro-intestinales de la MB et des MICI sont particulièrement difficiles à distinguer, et une confirmation histologique est généralement nécessaire pour poser un diagnostic. [199] L'apparition de lésions ulcéreuses à l'endoscopie et

l'absence de granulomes non caséux dans les résultats histologiques peuvent permettre de faire la distinction.[206]

La sarcoïdose (ulcères buccaux, maladie pulmonaire, érythème noueux, complications neurologiques, manifestations cutanées) et le syndrome SAPHO (arthrite, acné, lésions pustuleuses) doivent être inclus dans le diagnostic différentiel de la MB.

Le syndrome des ulcères buccaux et génitaux avec cartilage enflammé (syndrome MAGIC) est un syndrome présentant des symptômes de la MB.

Des ulcères buccaux et génitaux, des lésions cutanées, une arthrite non érosive et une atteinte neurologique peuvent être observés au cours de certaines maladies auto-inflammatoires.

L'haplo-insuffisance de l'A20, l'une des maladies auto-inflammatoires, est parmi les maladies monogéniques mimant la MB. Les ulcérations buccales et génitales, les manifestations cutanées, la fièvre récurrente, les manifestations gastro-intestinales, l'arthrite et les atteintes oculaires sont des manifestations courantes de l'HA20, et la maladie peut se présenter avec un tableau clinique indifférenciable de celui de la MB. Par conséquent, la maladie HA20 doit être prise en compte dans les cas familiaux. [199]

5. Conduite à tenir thérapeutique :

Il n'existe pas de recommandations publiées et approuvées au niveau international concernant la prise en charge et le traitement de la MB pédiatrique.[199] Les traitements actuels sont basés sur la mise à jour de 2018 des recommandations de l'EULAR pour la prise en charge de la MB. Ces recommandations suggèrent que les stratégies thérapeutiques doivent être individualisées en fonction de l'âge, du sexe, du type et de la gravité des atteintes organiques, et des préférences du patient. [206]

L'objectif principal du traitement est de prévenir les lésions organiques irréversibles en supprimant l'inflammation en cours et en prévenant les poussées de la maladie. Le traitement peut être onéreux en raison de sa nature multisystémique et une approche multidisciplinaire est essentielle pour la prise en charge des patients. [199]

L'amélioration de l'hygiène buccale est la clé du traitement des aphtes buccaux. [198]

- **Traitements conventionnels :**

Les corticostéroïdes peuvent être utilisés par voie topique, orale et intraveineuse.

Les corticostéroïdes topiques constituent le traitement initial des lésions aphteuses buccales et génitales, ils peuvent également être utilisés pour l'uvéite antérieure. Le sucralfate topique peut être essayé pour les ulcères buccaux et génitaux, seul ou en association avec des corticostéroïdes topiques.

Les corticoïdes systémiques sont efficaces pour la plupart des manifestations cliniques. Il est préférable de les utiliser en association avec d'autres anti-inflammatoires. Ils sont recommandés en cas de lésions buccales ou génitales ne répondant pas aux traitements topiques et de lésions cutanées résistant à la colchicine. Ils sont également utilisés en cas d'événements thrombotiques tels que la TVP aiguë et la thrombose veineuse cérébrale, l'atteinte artérielle et les atteintes gastro-intestinales sévères.

La méthyl-prednisolone pulsée est recommandée pour l'uvéite aiguë menaçant la vue pendant 1 à 3 jours.

En raison de leur profil d'effets secondaires sévères, les fortes doses et l'utilisation prolongée de stéroïdes en monothérapie doivent être évitées.

La colchicine est un médicament anti-inflammatoire qui agit en inhibant la migration des neutrophiles. Elle est recommandée comme traitement de première intention pour la prévention des lésions cutanéomuqueuses. Il est également démontré que la colchicine est efficace pour diminuer le nombre d'articulations touchées après 2 ans de suivi.

L'AZA est un agent immunosuppresseur largement utilisé. Elle est recommandée pour les patients présentant des manifestations cutanéomuqueuses sévères, une arthrite persistante, une TVP, une uvéite postérieure active ou une uvéite antérieure isolée, une atteinte GI et neurologique.

Le méthotrexate peut être utilisé pour les manifestations oculaires et cutanéomuqueuses. C'est également une option pour une thérapie combinée dans la neuro-Behçet.

La ciclosporine A est principalement recommandée pour les patients présentant une atteinte oculaire sévère et des lésions cutanéomuqueuses persistantes, avec surveillance pour détecter les effets secondaires graves.

Le CP est généralement utilisé pour les manifestations sévères telles que l'atteinte des artères pulmonaires, le syndrome de Budd-Chiari, l'atteinte neurologique parenchymateuse, etc.

- **Traitements biologiques :**

Les principaux agents anti-TNF utilisés sont l'étanercept, l'adalimumab et l'infliximab. Il est recommandé d'utiliser ces agents dans les cas qui ne peuvent être contrôlés par les traitements immunosuppresseurs conventionnels ou dans les cas d'intolérance ou de réactions allergiques aux agents conventionnels. Il a été démontré que les agents anti-TNF permettent une réduction significative de la dose de stéroïdes. Ces agents sont recommandés comme traitement de première ligne pour les patients atteints de neuro-behçet sévère. Ils sont également efficaces dans le traitement de la TVP réfractaire et de l'atteinte artérielle.

De nombreuses études rapportent que l'infliximab est très efficace dans les atteintes oculaires sévères. En outre, l'infliximab et l'adalimumab sont considérés comme efficaces dans les atteintes GI modérées et sévères de la MB.

L'IFN- α est une cytokine ayant des effets immunomodulateurs, il a été démontré qu'elle est efficace dans le traitement de l'uvéite postérieure résistante. En outre, des rémissions partielles des symptômes cutanéomuqueux ont été rapportées avec l'IFN α -2a ou α -2b.

L'injection intravitréenne de corticostéroïdes est une autre intervention thérapeutique pour les atteintes oculaires sévères, en particulier en cas d'exacerbation unilatérale. [199]

6. Evolution-Pronostic :

Les patients pédiatriques atteints de MB ont un meilleur pronostic que les adultes.[198]

Le début de la maladie est généralement insidieux, mais des manifestations aiguës mettant en jeu le pronostic vital peuvent constituer le premier symptôme. Chez les enfants, la maladie reste souvent active et de nouveaux symptômes apparaissent avec le temps. [202] Des déficiences fonctionnelles sont liées aux atteintes neurologiques et oculaires. [201]

Dans une série pédiatrique de 65 patients atteints de MB, le taux de mortalité global était de 3 %.[205] Dans une cohorte rétrospective monocentrique de 817 enfants et adultes suivis pendant une durée moyenne de 7,7 ans, le taux de mortalité était de 5 %. La maladie vasculaire était la principale cause de décès (43,9 % des décès), suivie par les pathologies malignes (14,6 %), l'atteinte du SNC (12,2 %) et la septicémie (12,2 %). Le décès était associé au jeune âge (15-25 ans), au sexe masculin, à l'atteinte artérielle et à un nombre élevé de poussées de la maladie. [201]

*Vascularites secondaires aux
infections, aux néoplasies, aux
médicaments et vascularites
d'hypersensibilité*

La vascularite chez l'enfant peut être secondaire à un large éventail de pathologies. Ces affections touchent généralement les petits vaisseaux et semblent représenter une susceptibilité accrue à l'inflammation vasculaire.

Les causes de la vascularite secondaire comprennent des infections (parvovirus B19, hépatites B et C, virus de l'immunodéficience humaine), des médicaments (inhibiteurs du TNF α et agents antithyroïdiens), d'autres maladies auto-immunes systémiques (LES, dermatomyosite juvénile, AJI) et des pathologies malignes.

Dans la plupart des cas, la suppression du facteur déclenchant ou le contrôle de l'affection incriminée entraîne la rémission de la vascularite. [208]

Il existe un nombre considérable de cas publiés et probablement de nombreux cas non publiés de syndromes vasculitiques se développant en association avec diverses infections, pathologies malignes et médicaments. Dans la plupart de ces cas, la vascularite est limitée à la peau. Dans sa pratique pédiatrique, Ozen a constaté que la vascularite associée aux infections était plus fréquente que la vascularite associée aux pathologies malignes et aux médicaments chez les enfants. [209]

I. VASCULARITES INDUITES PAR DES VIRUS :

1. Virus de l'hépatite B :

Peu avant la phase ictérique de l'hépatite B, 5 à 15 % des patients développent une vascularite à complexes immuns des petits vaisseaux. Les caractéristiques sont la fièvre, une éruption polymorphe (purpura, urticaire, éruption maculopapulaire), une arthrite symétrique et prédominante au niveau des petites articulations, des myalgies et une néphrite.

On peut trouver de faibles niveaux de C3, C4 (~40%) et de facteur rhumatoïde (FR) (~25%). La présence d'anomalies des enzymes hépatiques, de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et les anticorps IgM anti-HBc permettent de poser le diagnostic. Ces éléments disparaissent spontanément sans traitement spécifique dans les 2 à 3 semaines, avec l'apparition d'un ictère.

La PAN associée à l'hépatite B est extrêmement rare chez l'enfant. La PAN survient généralement au cours de la première année après l'infection et a une présentation similaire à la maladie idiopathique mais peut-être une évolution plus sévère. Le traitement consiste en une combinaison de médicaments antiviraux et immunosuppresseurs. La maladie est généralement monophasique pour ceux qui atteignent la rémission.[210] La PAN associée à l'AgHBs est en voie de disparition chez les enfants, grâce aux programmes de vaccination. [209]

2. Vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C :

On trouve des cryoglobulines chez 40 à 50 % des patients atteints d'hépatite C, bien que la vascularite cryoglobulinémique soit observée chez moins de 5 % des patients. Cependant, l'infection par l'hépatite C est responsable de 80 à 90 % des cas de vascularite cryoglobulinémique. Les manifestations cliniques et de laboratoire sont similaires à celles des autres causes de vascularite cryoglobulinémique.

La vascularite cryoglobulinémique est définie par la CHCC comme une vascularite avec des dépôts immunitaires dans les capillaires, les veinules ou les artérioles de la peau et des reins associés à des cryoglobulines dans le sérum. La manifestation la plus fréquente et la plus précoce est le purpura des extrémités distales (>75%), souvent déclenché par l'exposition au froid, qui peut conduire à une ulcération. Les autres manifestations comprennent des atteintes musculo-squelettiques, plus d'arthralgie (~67 %) que d'arthrite franche (~10 %), une polyneuropathie, un phénomène de Raynaud et des anomalies des enzymes hépatiques. L'atteinte rénale avec hypertension survient plus tard dans l'évolution de la maladie (~50%), principalement sous la forme d'une GN membranoproliférative.

Le traitement de la forme légère de la maladie comprend l'association d'un traitement antiviral et de corticostéroïdes à faible dose. Dans le cas d'une forme grave, la plasmaphérèse, le CP et le RTX sont ajoutés aux corticostéroïdes. Des données récentes suggèrent que le RTX, en monothérapie ou en association avec un traitement antiviral, peut conduire à une rémission complète dans plus de 60 % des cas. [210]

3. Autres virus :

3-1. Le parvovirus B19 :

Le parvovirus B19 est associé à une vascularite des petits vaisseaux qui survient pendant la deuxième phase d'une infection aiguë. Les caractéristiques cliniques comprennent la fièvre, une éruption purpurique et une polyarthrite. La résolution des symptômes se fait généralement en quelques jours ou quelques semaines.

3-2. le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

Une vascularite a été signalée dans 1 à 2 % des infections par le VIH de type 1. La présentation la plus courante est une maladie de type PAN. Dans de rares cas, elle se présente comme une maladie leucocytoclasique, maladie des gros vaisseaux, maladie du SNC ou une MK.

3-3. Le virus varicelle-zona (VZV) :

L'infection varicelle-zona (VZ) du visage et du cou a été associée à une vascularite de moyens à gros vaisseaux du SNC, 4 à 6 semaines après l'infection. La prévalence estimée chez l'enfant est de 1/6500. Le VZV est l'une des causes les plus courantes de vascularite rétinienne aiguë.

Le purpura fulminans est une forme de vascularite associée à une infection varicelleuse sévère.[210]

3-4. SARS-CoV-2/Covid-19 :

Un rapport de cas récent a décrit une présentation rare de vascularite leucocytoclasique chez un jeune garçon de 13 ans qui présentait des éruptions purpuriques suite à une infection asymptomatique par le COVID-19. L'enfant, auparavant en bonne santé, s'est présenté aux urgences avec une histoire d'éruption cutanée ayant commencé au niveau des pieds et autour des chevilles, puis s'est étendue avec le temps à la partie inférieure de ses jambes. L'éruption était de nature pétéchiale et purpurique. Elle était palpable et non prurigineuse. L'examen cutané a révélé des éruptions cutanées touchant la face dorsale des pieds et les membres

inférieurs. Il y avait des pétéchies et des éruptions cutanées maculaires rondes, rouge foncé, palpables, non blanchissantes et dispersées, dont quelques-unes fusionnaient en lésions purpuriques. La biopsie cutanée réalisée a suggéré une vascularite neutrophilique des petits vaisseaux.

Des manifestations cutanées variables et hétérogènes chez les patients atteints de COVID-19 ont été décrites, pouvant apparaître avant, pendant et après la maladie. Elles peuvent varier d'éruptions cutanées légères à une vascularite sévère se manifestant par des accidents vasculaires cérébraux artériels graves. De multiples manifestations cutanées ont été rapportées dans la littérature, notamment des éruptions urticariennes, des éruptions maculopapuleuses, des exanthèmes papulovésiculaires, un livedo reticularis.

Le cas actuel est probablement celui du plus jeune enfant ayant présenté une vascularite leucocytoclasique à la suite d'une infection par le SRAS-CoV-2. Les pédiatres doivent rechercher d'éventuels antécédents de cette infection lorsqu'ils évaluent un enfant présentant une éruption vasculaire. [211]

3-5. De rares cas de vascularites sont liées à l'hépatite A, au virus influenza de type A, au cytomégalovirus, au virus d'Epstein-Barr et au virus de l'herpès simplex ont été rapportés, certains chez des patients immunodéprimés.[210]

II. AUTRES INFECTIONS :

Les infections bactériennes :

Ils peuvent provoquer une vascularite soit dans le cadre de l'infection, soit à la suite d'une septicémie, soit en tant que réaction post-infectieuse à complexes immuns.

- La plus courante est liée aux infections à *Neisseria*. Des lésions vésiculaires et purpuriques infectées isolées, conduisant parfois à des bulles et des ulcérations, sont observées dans la phase précoce des infections gonococciques. Elles apparaissent généralement sur la face palmaire des poignets mais peuvent se produire ailleurs. Un purpura généralisé est observé à la fois dans les infections méningococciques aiguës et chroniques. Une vascularite à complexes immuns comprenant un purpura, une arthrite et une neuropathie

périphérique peut survenir 5 à 9 jours après le début de l'infection méningococcique, après une amélioration initiale suivant le début du traitement antibiotique.

- Les maladies à rickettsies, en particulier la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, sont associées à une vascularite distale des petits vaisseaux.

- Des rapports de cas de vascularites liées à une variété d'autres infections bactériennes ont été rapportés. La plupart sont associés à une vascularite des petits vaisseaux, mais une atteinte des vaisseaux d'une autre taille peut survenir dans de rares cas, notamment une aortite et une artérite coronaire. L'aortite est une caractéristique majeure de la syphilis tertiaire.

- La maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*) est associée à une vascularite leucocytoclasique et peut ressembler à la VIGa.

- L'endocardite infectieuse peut entraîner une vascularite à complexes immuns des petits vaisseaux de la peau (les nœuds d'Osler et les lésions de Janeway), de la rétine, des reins et de la rate.

- L'entérocolite nécrosante néonatale peut également provoquer une vascularite à complexes immuns.

- La vascularite leucocytoclasique peut être une caractéristique des infections à mycobactéries et à salmonelles liées à une déficience des récepteurs de l'IL-12. [210]

III. VASCULARITES ASSOCIEES AUX MEDICAMENTS/VASCULARITE D'HYPERSENSIBILITE :

La terminologie utilisée pour décrire la vascularite leucocytoclasique consécutive à une réaction médicamenteuse reste peu claire. Les critères de l'ACR définissent la vascularite d'hypersensibilité (tableau 21) comme un purpura palpable, avec ou sans éruption maculopapulaire, déclenchée par un médicament ou un autre agent, et une lésion biopsiée caractérisée par une infiltration de neutrophiles périvasculaire ou extravasculaire dans les petits vaisseaux (comme ceux affectés dans la VIGa).

Tableau 21: Critères pour le diagnostic de la vascularite d'hypersensibilité [210]

Critères	Définitions
Âge > 16 ans au début de la maladie	Développement des symptômes après 16 ans
Prise médicamenteuse au début de la maladie	Les médicaments qui ont pu être le facteur déclenchant ont été pris au début des symptômes
Purpura palpable	Éruption purpurique légèrement surélevée sur une ou plusieurs zones ; ne blanchit pas à la pression et n'est pas liée à une thrombocytopénie
Éruption maculopapuleuse	Lésions planes et surélevées de tailles diverses sur une ou plusieurs zones de la peau
Biopsie, y compris artériole et veinule	Changements histologiques montrant des granulocytes en localisation périvasculaire ou extravasculaire

À des fins de classification, on dit qu'un patient est atteint de vascularite d'hypersensibilité si au moins trois de ces critères sont présents. La présence de trois critères ou plus a une sensibilité diagnostique de

71,0% et une spécificité de 83,9%. Le critère de l'âge n'est pas applicable aux enfants.

La classification des vascularites pédiatriques proposée par Ozen et ses collègues fait référence à la vascularite d'hypersensibilité dans la catégorie "autres vascularites". Historiquement, on l'appelait maladie sérique parce que cette vascularite médiée par des complexes immuns était observée après l'administration d'antisérum hétérologue pour traiter ou prévenir des infections spécifiques telles que la diphtérie et le tétanos. Elle a depuis été supplantée en fréquence par de nombreux autres médicaments, notamment le céfaclor, la pénicilline, les quinolones, l'allopurinol, les diurétiques thiazidiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les phénytoïnes, les antithyroïdiens et, rarement, les vaccins, la streptokinase, les facteurs de croissance hématopoïétique, l'hormone de croissance humaine recombinante, les cytokines et les anticorps monoclonaux.

Dans une étude, la vascularite d'hypersensibilité représentait 11 % des cas de vascularite cutanée infantile contre 40 % chez les adultes.

L'association de la vascularite aux médicaments est basée sur la relation temporelle entre la vascularite cliniquement évidente et l'administration des médicaments incriminés.[209] Le syndrome clinique commence typiquement 7 à 14 jours après l'exposition primaire à l'antigène et se caractérise par de la fièvre, une polyarthralgie, une arthrite franche occasionnelle avec une décoloration discontinue des articulations touchées, une myalgie, une lymphadénopathie et une éruption cutanée.

L'éruption peut être purpurique, linéaire, urticarienne, bulleuse, livedo ou ecchymotique, et elle est distribuée symétriquement, principalement sur les parties inférieures des jambes, bien que le tronc et les bras puissent être touchés. Les lésions peuvent évoluer vers des ulcères et ont tendance à être au même stade de développement. L'atteinte d'autres systèmes est fréquente, le plus souvent rénal, mais aussi occasionnellement les vaisseaux pulmonaires, hépatiques, gastro-intestinaux et du système nerveux.

La leucocytose est fréquente et s'accompagne parfois d'une éosinophilie et de complexes immuns circulants. L'élévation des réactifs de phase aiguë n'est pas une caractéristique nécessaire. Les anticorps IgG dirigés contre l'antigène présumé peuvent être démontrés. On peut trouver une hématurie. Des ANCA sont parfois trouvés, en particulier dans les cas liés à la prise de propylthiouracile et d'hydralazine.

La biopsie d'une lésion cutanée confirme que les petites veines et les capillaires sont les vaisseaux principalement touchés. Les résultats histopathologiques consistent en un grand nombre de polynucléaires et d'éosinophiles, ainsi que des monocytes avec différents profils d'immunofluorescence.

Le retrait de l'agent déclenchant, s'il est identifié, est la première étape du traitement. En l'absence de caractéristiques systémiques, le traitement est généralement symptomatique, car l'évolution, bien que souvent aiguë, est autolimitée. La durée de la maladie chez les patients présentant une affection cutanée isolée est généralement inférieure à un mois, mais elle peut être plus longue chez ceux qui présentent une atteinte systémique. Les antihistaminiques et les

AINS peuvent soulager les symptômes cutanés et les arthralgies. Un traitement par corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs peut être indiqué chez les enfants présentant des symptômes cutanés sévères ou une vascularite systémique. La reprise du traitement n'est pas recommandée après la guérison. [210]

IV. VASCULARITES ASSOCIEES AUX PATHOLOGIES MALIGNES/ VASCULARITES PARANEOPLASIQUES :

L'association vascularites-maladies malignes est rare. Bien que le caractère paranéoplasique de ces vascularites ne puisse toujours être affirmé, l'évolution parallèle des deux maladies suggère un lien de causalité. La survenue de la vascularite peut parfois précéder de plusieurs mois la découverte du cancer. [8]

Les maladies lymphoprolifératives sont rarement (1 à 3 %) accompagnées d'une vascularite paranéoplasique, dans les 12 mois suivant leur apparition. Le type le plus fréquent (45 à 60 %) est la vascularite leucocytoclasique de la peau avec arthralgie/arthrite. Il existe de rares cas de PAN, de GPA, de syndrome de Sjögren et de VlgA. Parfois, la vascularite précède le diagnostic ou peut être le premier signe d'une rechute. Le traitement vise principalement la pathologie maligne avec une utilisation prudente de corticostéroïdes.

Le lymphome lymphocytaire et la macroglobulinémie de Waldenström, tous deux rares chez l'enfant, peuvent entraîner une vascularite cryoglobulinémique.

La vascularite leucémique est le résultat d'une invasion directe des vaisseaux sanguins dermiques.[210]

*Vascularites associées
aux maladies de système :*

1. Vascularite associée au LES :

Le processus pathologique du LES à début pédiatrique est largement caractérisé par une vasculopathie systémique. La véritable vascularite lupique est moins fréquente et se présente le plus souvent sous la forme d'une vascularite cutanée des petits vaisseaux, bien qu'une vascularite des vaisseaux moyens et une vascularite viscérale puissent également survenir. [212]

La vascularite leucocytoclastique peut se produire dans le LES et se présente sous forme de purpura palpable, de nodules, d'érythème ponctué, d'urticaire, de livedo reticularis, de panniculite et d'engelure/pernion.

Les lésions cutanées ulcératives ont tendance à être douloureuses et se trouvent le plus souvent sur les doigts ou les orteils. Des ulcères résistants ont été associés à des déficiences en complément. La vascularite peut être la cause de plusieurs caractéristiques graves et potentiellement mortelles liées au LES, en particulier l'atteinte du SNC.[210]

Une vascularite lupique cutanée sévère peut entraîner une neuropathie périphérique due à une lésion nerveuse sensorielle sous-jacente. Le livedo reticularis est moins fréquent dans le LES de l'enfance que dans celui de l'adulte et il est associé à la présence d'une vascularite lupique et d'anticorps antiphospholipides.

La biopsie révèle le plus souvent une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux, suivie d'une vascularite nécrosante ou lymphocytaire. Lorsqu'une vascularite est suspectée ou diagnostiquée, il est fortement recommandé de faire des tests de laboratoire pour rechercher un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL). Les lésions thrombotiques dans le SAPL semblent cliniquement similaires aux lésions vasculitiques, en particulier au bout des doigts. Il est essentiel de les distinguer, car le SAPL justifie une anticoagulation plutôt qu'une immunosuppression accrue. La vascularite lupique et le SAPL peuvent également être concomitants, ce qui aggrave le risque d'insuffisance vasculaire et d'infarctus. [212]

2. La vascularite associée à l'arthrite juvénile idiopathique :

Une vascularite des petits et moyens vaisseaux, décrite pour la première fois chez des enfants et des adolescents par Ansell en 1978, est un phénomène rare chez les patients atteints d'une AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde positif et elle est associée à un mauvais pronostic.

Les constatations les plus fréquentes sont des vascularites cutanées au niveau du pli unguéal et des doigts, représentant des micro-infarctus. Des ulcères digitaux et de jambe, une sclérite, une kératite, une mononévrite multiplex et une insuffisance valvulaire aortique font partie des autres caractéristiques. La prévalence de cette complication semble avoir considérablement diminué, probablement en raison d'un traitement agressif plus précoce. La spondylarthrite ankylosante au long cours est associée à une aortite proximale avec insuffisance valvulaire. [210]

3. Vascularites associées à d'autres maladies auto-immunes systémiques :

Dans la dermatomyosite et la sclérodermie, une vasculopathie fibroproliférative et thrombotique, plutôt qu'une vascularite, est la caractéristique de l'atteinte vasculaire et la base du phénomène de Raynaud.

Les DM se caractérisent par une atteinte inflammatoire non infectieuse des muscles et de la peau liée à une vascularite. Parmi les critères diagnostiques de la dermatomyosite chez l'enfant (d'après Bohan et Peters) la vascularite des faces d'extension des petites articulations (nodules de Gottron) et des grosses articulations (coudes, genoux). [213]

Les ulcères cutanés et les atteintes gastro-intestinales dans la dermatomyosite et les atteintes des artères rénales/pulmonaires dans la sclérodermie indiquent un mauvais pronostic.[210]

La sarcoïdose est également associée à une vascularite (vaisseaux de toutes tailles), en particulier chez les patients présentant une atteinte du SNC, de l'aorte et des vaisseaux rénaux. Diverses lésions cutanées sont observées dans la sarcoïdose, dont une vascularite leucocytoclasique (se présentant notamment sous la forme d'une éruption urticarienne). [210]

Le syndrome de Cogan :

Le syndrome de Cogan a été décrit pour la première fois en 1945 par le Dr David Cogan, un ophtalmologiste, qui a décrit des cas de quatre patients ayant développé presque simultanément une kératite interstitielle et des symptômes vestibulaires-auditifs, ce qui a conduit à la surdité chez trois femmes. Des rapports ultérieurs, en particulier une série de 60 patients vus à la clinique Mayo, ont élargi le cadre de ce syndrome pour inclure des caractéristiques de vascularite systémique des gros vaisseaux avec des présentations classiques et atypiques. Il existe des rapports d'environ 30 cas pédiatriques, dont un maximum de 3 provenant de centres individuels. [210]

La vascularite se manifeste principalement sous forme d'une vascularite des gros vaisseaux, présente chez environ 10 % de ces patients, et des symptômes systémiques apparaissent chez 50 % d'entre eux, mais elle peut toucher des vaisseaux de toute taille. [40] [14]

1. Définition-Classification :

Il n'existe pas de définition ou de classification formelle de ce syndrome. Historiquement, les cas classiques étaient définis comme des patients atteints de kératite interstitielle qui développaient à la fois des symptômes oculaires et vestibulo-auditifs dans les 2 ans. Les patients présentant des manifestations ophtalmologiques autres que la kératite interstitielle ou ayant plus de 2 ans d'intervalle entre le développement des symptômes oculaires et vestibulo-auditifs étaient considérés comme présentant un syndrome "atypique". Les signes de vascularite des gros vaisseaux, en particulier de l'aorte proximale et l'insuffisance valvulaire aortique, étaient également considérés comme " atypiques ". [210]

2. Epidémiologie :

La plupart des cas surviennent chez le jeune adulte, avec de rares cas dans l'enfance. [210] Dans une revue systématique récente (revue de la littérature de 1990 à 2016), 17 patients pédiatriques (<18 ans) ont été définis comme ayant un syndrome de Cogan. [40] L'âge moyen d'apparition dans l'enfance est d'environ 11 ans, le plus jeune cas rapporté étant âgé de 6 mois. Près des deux tiers des cas pédiatriques concernent des garçons, alors que chez les adultes il n'y a pas de prédilection pour le sexe. Chez les adultes, il n'y a pas de prédilection ethnique. Les cas familiaux sont rares. [210]

3. Etiopathogénie :

L'étiologie est inconnue. Cependant, les similitudes avec la kératite syphilitique ont conduit à rechercher des étiologies infectieuses. Des études menées par les National Institutes of Health (NIH) ont trouvé des preuves sérologiques d'une infection par *Chlamydia trachomatis* chez de nombreux patients, mais ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres chercheurs. Les autres organismes étudiés comprenaient d'autres espèces de *Chlamydia* et *Borrelia burgdoferi*. La série de la Mayo Clinic a révélé que le taux de tabagisme chez les patients était deux fois plus élevé que dans la population générale.

La pathogénie est considérée comme étant auto-immune. Habituellement relativement protégés du système immunitaire, l'œil et l'oreille interne peuvent développer une réponse immunitaire à diverses agressions indéterminées, entraînant une activation des lymphocytes T et B et la formation d'auto-anticorps. Cependant, la plupart des études menées chez l'adulte n'ont pas mis en évidence la formation d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes de l'oreille interne, notamment contre l'antigène 68 kDa, fréquemment présent dans la perte auditive neurosensorielle bilatérale progressive idiopathique. D'autres études menées chez l'adulte ont mis en évidence, chez certains patients atteints du syndrome de Cogan, des anticorps dirigés contre la protéine tyrosine phosphatase 1 (DEP-1) exprimée sur les cellules endothéliales, qui possède un peptide présentant une homologie partielle avec l'antigène SS-A.

Aucune pathologie spécifique n'a été trouvée dans les structures de l'œil et de l'oreille interne. La vascularite des gros vaisseaux ressemble à celle de l'artérite de Takayasu et de la périartérite noueuse. [210]

4. Diagnostic positif :

Le diagnostic du syndrome de Cogan repose sur la description clinique d'une kératite interstitielle non syphilitique suivie d'un dysfonctionnement vestibulo-auditif dans les 2 ans. Il est souvent retardé en raison de l'apparition tardive des symptômes ophtalmologiques et auditifs. Néanmoins, un diagnostic précoce est important en matière de pronostic. [214]

4-1- Les manifestations cliniques :

Le début de la maladie est souvent précédé d'une infection, le plus souvent une infection des voies respiratoires supérieures. Il ne semble pas y avoir de différences significatives entre la maladie de l'adulte et celle de l'enfant. Le délai moyen entre le début de la maladie et le diagnostic est d'environ 8 mois. [210]

La maladie commence généralement par des symptômes oculaires ou audiovestibulaires séparés par des mois, ou occasionnellement, ils peuvent survenir simultanément. [215]

Diverses manifestations systémiques comme la fièvre, les céphalées, la myalgie, l'arthralgie, l'arthrite, les éruptions cutanées, les douleurs abdominales, les saignements gastro-intestinaux, la pleurésie, la lymphadénopathie, la splénomégalie, l'encéphalite, l'infarctus cérébral et d'autres vascularites peuvent également être présentes. [215]

Le tableau 22 détaille la proportion d'enfants présentant des symptômes oculaires, vestibulaires-auditifs, musculo-squelettiques et systémiques au début de la maladie et au cours du suivi. Les signes de vascularite des gros vaisseaux, en particulier l'aortite proximale et l'insuffisance aortique, sont présents chez 10 à 15 % des enfants.[210]

Tableau 22: Manifestations du syndrome de Cogan en pédiatrie (N = 30 cas) [210]

	Début	Dernier suivi
Age moyen (années)	10,5 (fourchette 0,5-18)	12,5 (fourchette 1-16)
Manifestations systémiques	12 (40%)	0
Symptômes musculo-squelettiques :	13 (43.3%)	0
Manifestations oculaires :	28 (93.3%)	3 (10%)
Kératite interstitielle	17 (56.7%)	1 (3.3%)
Uvéite	7 (23.3%)	1 (3.3%)
Conjonctivite/épisclérite	6 (20%)	1 (3.3%)
Manifestations vestibulaires/Auditives :	21 (70%)	14 (46.7%)
Vertiges/nausées/étourdissements	10 (33.3%)	1 (3.3%)
Perte auditive neurosensorielle	14 (46.7%)	4 (13.3%)
Surdité	2 (6.7%)	7 (23.3%)
Acouphènes/hyperacousie	8 (26.7%)	2 (6.7%)
Manifestations cardio-vasculaires	4 (13.3%)	4 (13.3%)

Autres manifestations : éruption cutanée, 3 (10 %) ; douleurs abdominales/ thoraciques, 3 (10 %) ; splénomégalie, 2 (6,7 %) ; dysfonction hépatique, 2 (6,7 %).

Plus de 50 % des enfants présentent une atteinte multisystémique, avec environ 25 % des cas impliquant deux systèmes ; dans environ 20 % des cas, un seul système est touché. L'intervalle entre le développement des symptômes oculaires et vestibulo-auditifs est généralement inférieur à 2 ans. Cependant, plusieurs enfants étaient déjà sourds au moment où les symptômes oculaires ont commencé. [210]

Les principales manifestations dermatologiques rapportées en pédiatrie incluent : une éruption cutanée, éruption maculaire transitoire, éruption maculopapulaire ressemblant à l'érythème marginé de l'infection par le parvovirus B-19 et une vascularite urticarienne. [216]

- Les réactifs de la phase aiguë sont généralement élevés mais peuvent être normaux chez les patients présentant une atteinte oculaire et vestibulo-auditive isolée.

- Les auto-anticorps sont généralement négatifs, mais chez quelques patients, on peut trouver des anticorps antiphospholipides et des ANCA, ces derniers ayant un aspect périnucléaire.

- Des tests audiométriques répétés sont essentiels, la perte auditive étant initialement notée dans les hautes et basses fréquences, comme dans le syndrome de Ménière. Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral sont anormaux à un stade avancé de la maladie.

- L'échocardiographie peut mettre en évidence une insuffisance valvulaire aortique avec épaississement et une aortite proximale.

- L'IRM de l'oreille interne avec gadolinium peut montrer un rehaussement cochléaire.

- L'IRM de l'aorte proximale est utile pour rechercher des signes d'aortite. Une oblitération calcifiante des structures cochléaires et vestibulaires peut être retrouvée en TDM. [210]

4-2- Diagnostic différentiel :

L'association de kératite interstitielle avec une atteinte inflammatoire vestibulo-auditive peut être observée dans de nombreuses autres pathologies.

- Les infections comprennent Chlamydia, la maladie de Lyme et la syphilis congénitale.
- Les maladies inflammatoires comprennent la sarcoïdose, la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polychondrite atrophiante ou polychondrite récidivante, la MB, le syndrome de Sjögren, le syndrome de Susac et le syndrome des anticorps antiphospholipides.
- Autres pathologies, notamment le lymphome, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, les cytopathies mitochondriales et la maladie de Whipple. [210]

5. Traitement et évolution :

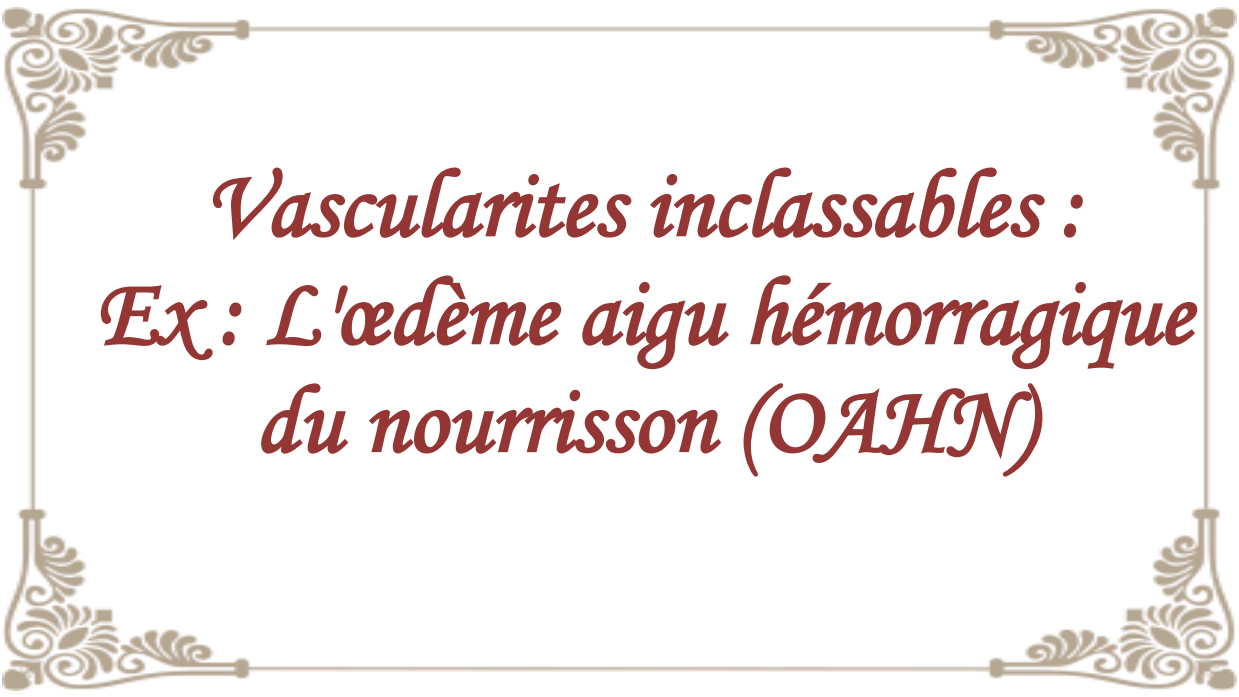
Il n'existe pas d'essais thérapeutiques contrôlés. Cependant, un diagnostic précoce et la mise sous corticostéroïdes à forte dose (entre 1 et 2 mg/kg/jour) sont cruciaux pour préserver l'audition ou prévenir une perte auditive supplémentaire. Le sevrage des corticostéroïdes est souvent difficile, et des médicaments d'épargne stéroïdienne sont souvent nécessaires, le méthotrexate étant le plus couramment utilisé chez les enfants. Les autres options utilisées comprennent le MMF, le léflunomide, l'AZA, la cyclosporine A et le CP (ce dernier principalement dans les cas de vascularite des gros Vx). Chez les adultes, les agents anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) ont été utilisés avec un certain succès. Les collyres de corticostéroïdes sont couramment utilisés. Les implants cochléaires sont bénéfiques chez les patients atteints de surdité établie.

Seuls environ 30 % des patients obtiennent une rémission complète sans dommages. Les issues oculaires sont généralement excellentes, les lésions permanentes étant rares. Cependant, une perte auditive partielle permanente ou une surdité résiduelle surviennent dans près de 50 % des cas pédiatriques. Un retard de diagnostic de plus de 2 mois était le facteur le plus important lié à un mauvais résultat dans les cas pédiatriques. Les lésions de la valve aortique ne sont généralement pas réversibles, bien qu'elles conduisent rarement à la nécessité d'un remplacement chirurgical. Un seul cas de décès, dû à une hémorragie sous-arachnoïdienne, a été observé dans les cas pédiatriques. [210]

*Vascularite du système nerveux
central*

La vascularite des vaisseaux du SNC peut survenir dans le cadre d'une vascularite systémique, résultant d'une maladie infectieuse ou néoplasique, de maladies métaboliques, d'une prise médicamenteuse ou d'une radiothérapie, ou être limitée au SNC, ce que l'on appelle la vascularite primaire du SNC.

L'angéite primaire du SNC est, par définition, une inflammation des vaisseaux du cerveau qui n'est pas associée à une vascularite d'un autre organe. Ainsi, il n'existe aucune manifestation dermatologique dans cette vascularite.



*Vascularites inclassables :
Ex : L'œdème aigu hémorragique
du nourrisson (OAHN)*

L'OAHN est une vascularite leucocytoclasique qui touche les nourrissons et les jeunes enfants, généralement âgés de moins de 2 ans et qui représente 2,5 à 7 % des cas de vascularite à IgA.

Elle se caractérise par une éruption purpurique/ecchymotique avec un œdème prononcé, principalement sur le visage, les oreilles et les membres (Fig.65). La question de savoir si cette entité représente une forme légère de PSH ou s'il s'agit d'une entité distincte fait débat, car les dépôts d'IgA ne sont observés que dans 10 à 35 % des échantillons de biopsie.



Fig. 65: Œdème aigu hémorragique du Nourrisson avec purpura, échymose et œdème.[210]

La plupart des cas sont déclenchés par une infection des voies respiratoires supérieures, mais d'autres déclencheurs viraux ou vaccinaux ont été impliqués. Les patients présentent rarement une atteinte articulaire (~3%), gastro-intestinale (~3%) ou rénale (~2,5%), bien que dans une série, 33% des patients présentaient une atteinte systémique. L'atteinte systémique est plus fréquente chez les nourrissons plus âgés. De rares cas d'atteinte sévère ont été rapportés.

Des corticostéroïdes ont été utilisés chez environ 4 % des patients. L'OAHN a un excellent pronostic, avec une résolution sans traitement généralement dans les 10 à 21 jours, bien que dans une série la résolution médiane ait atteint 10 mois. [210]



Résumés

RESUME

Titre : Les manifestations dermatologiques des vascularites de l'enfant

Auteur : Afaf El Aidi

Rapporteur : Professeur F.JABOURIK

Mots clés : vascularites, particularités pédiatriques, manifestations dermatologiques, conduite thérapeutique.

Les vascularites de l'enfant, constituent un groupe très hétérogène de maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux sanguins, conduisant à son altération.

Les vascularites peuvent être primitives ou secondaires à des infections, des prises médicamenteuses, des pathologies malignes, d'autres maladies systémiques auto-immunes, etc.

Ce sont des maladies rares. Leur prévalence et le profil des patients atteints sont variables selon le type de vascularite. La vascularite à IgA et la maladie de Kawasaki sont les vascularites les plus fréquentes dans l'enfance.

Les mécanismes étiopathogéniques et physiopathologiques des vascularites sont complexes et ne sont pas entièrement élucidés.

Des critères de classification spécifiques ont été développés pour la plupart des vascularites pédiatriques, sous l'égide de l'EULAR/ PRINTO/PRES.

Le tableau clinique dépend de la taille et de la localisation des vaisseaux sanguins touchés et du degré de lésion causé aux organes concernés. Le terme vascularite identifie un ensemble hétérogène de tableaux cliniques. Le diagnostic est clinique et repose sur une confrontation anatomo-clinique rigoureuse.

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes et variées. Elles peuvent dominer le tableau clinique mais elles ne sont pas pathognomoniques. Certaines anomalies biologiques et des aspects radiologiques et histologiques particuliers permettent de les intégrer dans des entités bien définies.

La prise en charge thérapeutique dépend du type et de la gravité de la vascularite, ainsi que des organes touchés. Le traitement classique est à base de corticoïdes, associés ou non à un traitement immunosuppresseur. De nouvelles possibilités thérapeutiques, notamment les agents biologiques, avec des résultats très encourageants sont actuellement disponibles. Le recours à la chirurgie peut avoir un rôle complémentaire pertinent dans la prise en charge de certaines vascularites.

ABSTRACT

Title : Dermatological manifestations of vasculitis in children

Author : Afaf El Aidi

Reporter : professor F.JABOURIK

Key words : vasculitides, pediatric particularities, dermatological manifestations, therapeutic management.

Childhood vasculitides, is a very heterogeneous group of diseases characterized by inflammatory involvement of the blood vessel wall, leading to alteration of the vascular wall.

Vasculitides can be primary or secondary to infections, medications, malignancies, other systemic autoimmune diseases, etc.

They are rare diseases. Their prevalence and the profile of affected patients vary according to the type of vasculitis. IgA vasculitis and Kawasaki disease are the most common vasculitides in childhood.

The etiopathogenic and pathophysiological mechanisms of vasculitides are complex and are not fully elucidated.

A specific classification criteria have been developed for most pediatric vasculitides, by EULAR/ PRINTO/PRES.

The clinical presentation depends on the size and location of the affected blood vessels and the degree of damage caused to the involved organs. The term vasculitis identifies a heterogeneous set of clinical presentations involving several medical disciplines. The diagnosis is clinical and based on a rigorous anatomico-clinical confrontation.

Dermatological manifestations are frequent and varied. They may dominate the clinical presentation but they are not pathognomonic. Certain biological abnormalities and particular histological and radiological aspects allow their integration into well-defined entities.

Therapeutic management depends on the type and severity of the vasculitis and the organs affected. The classic treatment is based on corticosteroids, with or without immunosuppressive therapy. New therapeutic options, including biological agents, with very encouraging results are currently available. The use of surgery may have a relevant complementary role in the management of certain vasculitides.

ملخص

العنوان: الأعراض الجلدية لالتهابات الأوعية الدموية عند الأطفال

المؤلفة: عفاف العيدي

المقررة: الأستاذة ف. جابوريك

الكلمات المفتاحية: التهاب الأوعية الدموية، خصوصيات الأطفال، المظاهر الجلدية، علاج.

التهاب الأوعية الدموية في مرحلة الطفولة، هو مجموعة غير متجانسة للغاية من الأمراض التي تتميز بالتهاب في بطانة الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى تدهورها.

يمكن أن يكون التهاب الأوعية الدموية أولياً أو ثانوياً للعدوى وتعاطي بعض الأدوية والأمراض الخبيثة وأمراض المناعة الذاتية الجهازية الأخرى، إلخ.

هي أمراض نادرة. يختلف انتشارها وخصائص المرضى المصابين وفقاً لنوع التهاب الأوعية الدموية. الالتهاب الوعائي المرتبط بالغلوبولين المناعي (أ) ومرض كاواساكي هما أكثر أنواع الالتهاب الوعائي شيوعاً.

تعتبر الآليات المسببة والفيزيولوجية المرضية لالتهاب الأوعية الدموية معقدة ولم يتم توضيحها بشكل كامل.

تم تطوير معايير تصنيف خاصة لمعظم التهابات الأوعية الدموية عند الأطفال، تحت رعاية الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم، المنظمة العالمية لروماتيزم الأطفال والجمعية الأوروبية لروماتيزم الأطفال.

تعتمد الصورة السريرية على حجم وموقع الأوعية الدموية المصابة ودرجة الضرر الذي لحق بالأعضاء المصابة. يشمل مصطلح التهاب الأوعية الدموية مجموعة غير متجانسة من الصور السريرية. التشخيص سريري ويعتمد على مقارنة تشريحية سريرية صارمة.

الأعراض الجلدية متكررة ومتنوعة. قد تهيمن على الصورة السريرية لكنها ليست أعراض خاصة. بعض الاضطرابات البيولوجية والسمات النسيجية والإشعاعية المحددة تسمح بإدماجهم في إطار أمراض معينة.

يختلف العلاج حسب نوع وشدة التهاب الأوعية الدموية، وكذلك الأعضاء المصابة. يعتمد العلاج الكلاسيكي على الستيرويدات القشرية، سواء كانت مرتبطة بالعلاج المثبط للمناعة أم لا. تتوفر حالياً إمكانيات علاجية جديدة، ولا سيما العوامل البيولوجية، مع نتائج مشجعة للغاية. قد يكون لاستخدام الجراحة دور تكميلي مناسب في علاج بعض أنواع التهابات الأوعية الدموية.



Bibliographie

- [1] T. J. Meziou, « Histologie de la peau », in *Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes*, Paris: Springer Paris, 2013, p. 55-72. doi: 10.1007/978-2-8178-0361-6_5.
- [2] « Physiologie Tom 2, chapitre 5: le système circulatoire, p 7 ».
- [3] P. M. Catala, D. J.-M. André, M. G. Katsanis, et P. J. Poirier, « Histologie : organes, systèmes et appareils », p. 102, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie 2007-2008.
- [4] P. F. Weiss, « Pediatric Vasculitis », *Pediatric Clinics of North America*, vol. 59, n° 2, p. 407-423, avr. 2012, doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.013.
- [5] D. Allali et C. Chizzolini, « Vascularites systémiques : nouvelles nomenclature et approches thérapeutiques », p. 5.
- [6] D. Singh-Grewal et A. M. Durkan, « Pediatric Vasculitis », *Indian J Pediatr*, vol. 83, n° 2, p. 156-162, févr. 2016, doi: 10.1007/s12098-015-1876-2.
- [7] « Stéphan JL, Merlin E. Introduction aux vascularites de l'enfant. mt pédiatrie 2011 ; 14(5-6) : 340-8 doi:10.1684/mtp.2011.0405 ».
- [8] L. Guillevin et B. Terrier, « Classification des vascularites systémiques », *La Presse Médicale*, vol. 41, n° 10, p. 986-995, oct. 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2012.06.006.
- [9] L. Allard, J.-L. Giniès, G. Champion, A. Chevailler, et J.-F. Subra, « Auto-anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles en pédiatrie : caractéristiques cliniques », *Archives de Pédiatrie*, vol. 20, n° 3, p. 232-240, mars 2013, doi: 10.1016/j.arcped.2012.12.020.
- [10] P. Guilpain *et al.*, « Pathogénie des vascularites systémiques primitives (I) : vascularites ANCA-positives », *La Presse Médicale*, vol. 34, n° 14, p. 1013-1022, août 2005, doi: 10.1016/S0755-4982(05)84104-1.
- [11] P. A. Brogan, « Polyarteritis Nodosa, Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis », in *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, 1^{re} éd., P. Hoeger, V. Kinsler, A. Yan, J. Harper, A. Oranje, C. Bodemer, M. Larralde, D. Luk, V. Mendiratta, et D. Purvis, Éd. Wiley, 2019, p. 1918-1932. doi: 10.1002/9781119142812.ch148.
- [12] P. Guilpain, L. Guillevin, et L. Mouthon, « Vascularites ANCA-positives: données physiopathologiques récentes », *La Presse Médicale*, vol. 36, n° 5, p. 854-859, mai 2007, doi: 10.1016/j.lpm.2007.01.031.

- [13] Doutre et Francès - 6 Vasculites cutanées et Doutre MS, Francès C. Vasculites cutanées et cutané-systémiques. In : Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ, eds, *Dermatologie et Médecine*, vol. 1 : Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées. Springer-Verlag France, 2006 : 6.1-6.32. .
- [14] A. Schnabel et C. M. Hedrich, « Childhood Vasculitis », *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 421, janv. 2019, doi: 10.3389/fped.2018.00421.
- [15] « Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1744–50 ».
- [16] « Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, et al. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature – a descriptive study on ten patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1276–81 ».
- [17] K. Barut, S. Sahin, et O. Kasapcopur, « Pediatric vasculitis », *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 28, n° 1, p. 29-38, janv. 2016, doi: 10.1097/BOR.0000000000000236.
- [18] « Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:606 ».
- [19] E. Merlin et J.-L. Stéphan, « Classification des vascularites de l'enfant », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 79, n° 1, p. 12-19, févr. 2012, doi: 10.1016/j.monrhu.2011.11.009.
- [20] « Ozen S. Problems in classifying vasculitis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1214–8 ».
- [21] « Pagnoux C, Seror R, Henegar C, 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* 2010;62:616–26 ».
- [22] « Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004;145:517–22 ».
- [23] R. P. Khubchandani et V. Viswanathan, « Pediatric Vasculitides: A Generalists Approach », *Indian J Pediatr*, vol. 77, n° 10, p. 1165-1171, oct. 2010, doi: 10.1007/s12098-010-0132-z.
- [24] S. Ozen et al., « EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, n° 5, p. 798-806, mai 2010, doi: 10.1136/ard.2009.116657.

- [25] S. Ozen, « EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 65, n° 7, p. 936-941, nov. 2005, doi: 10.1136/ard.2005.046300.
- [26] E. D. Batu et S. Özen, « Pediatric Vasculitis: Classification and Clinical Approach », in *Pediatric Rheumatology*, S. Sawhney et A. Aggarwal, Éd. Singapore: Springer Singapore, 2017, p. 433-440. doi: 10.1007/978-981-10-1750-6_33.
- [27] A. M. Rashid, « Vasculitis in Children - A review », *JPNC*, vol. 4, n° 5, mai 2016, doi: 10.15406/jpnc.2016.04.00150.
- [28] C. Freychet et A. Belot, « Particularités pédiatriques des vascularites », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 84, n° 3, p. 290-296, juin 2017, doi: 10.1016/j.monrhu.2017.05.002.
- [29] N. de Graeff *et al.*, « European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative », *Rheumatology*, vol. 58, n° 4, p. 656-671, avr. 2019, doi: 10.1093/rheumatology/key322.
- [30] S. Kumar, « Takayasu's arteritis: Paediatric perspective », *Indian Journal of Rheumatology*, vol. 7, n° 1, p. 99-105, mai 2012, doi: 10.1016/S0973-3698(12)60035-1.
- [31] R. Pavić, « Aggressive Progression of Takayasu's Arteritis in Infancy: A Case Report », *ACC*, 2019, doi: 10.20471/acc.2019.58.03.19.
- [32] C. Lei *et al.*, « Takayasu Arteritis With Coronary Artery Involvement: Differences Between Pediatric and Adult Patients », *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 36, n° 4, p. 535-542, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cjca.2019.08.039.
- [33] A. M. Cilliers, P. E. Adams, H. Ntsinjana, et U. Kala, « Review of children with Takayasu's arteritis at a Southern African tertiary care centre », *Cardiol Young*, vol. 28, n° 9, p. 1129-1135, sept. 2018, doi: 10.1017/S1047951118000938.
- [34] P. Vaideeswar et J. Deshpande, « Pathology of Takayasu arteritis: A brief review », *Ann Pediatr Card*, vol. 6, n° 1, p. 52, 2013, doi: 10.4103/0974-2069.107235.
- [35] R. Goel, T. Sathish Kumar, et D. Danda, « Childhood-Onset Takayasu Arteritis (c-TA): Current and Future Drug Therapy », *Pediatr Drugs*, vol. 21, n° 2, p. 81-93, avr. 2019, doi: 10.1007/s40272-019-00327-9.
- [36] N. N. Khanna *et al.*, « Juvenile Takayasu Arteritis: A case report », *Journal of Indian College of Cardiology*, vol. 7, n° 1, p. 28-30, mars 2017, doi: 10.1016/j.jicc.2017.01.001.

- [37] A. J. Mathew, R. Goel, S. Kumar, et D. Danda, « Childhood-onset Takayasu arteritis: an update », *Int J Rheum Dis*, vol. 19, n° 2, p. 116-126, févr. 2016, doi: 10.1111/1756-185X.12718.
- [38] D. Eleftheriou et P. A. Brogan, « Vasculitis in children », *Paediatrics and Child Health*, vol. 28, n° 2, p. 57-63, févr. 2018, doi: 10.1016/j.paed.2017.10.009.
- [39] R. Anguita, C. Nazar, R. Kobus, A. Salinas, et M. Astete, « Bilateral ocular ischemic syndrome as a manifestation of Takayasu arteritis in children », *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 54, n° 3, p. e105-e108, juin 2019, doi: 10.1016/j.jcjo.2018.08.018.
- [40] E. Sag, E. D. Batu, et S. Ozen, « Childhood systemic vasculitis », *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 31, n° 4, p. 558-575, août 2017, doi: 10.1016/j.berh.2017.11.009.
- [41] R. A. G. Russo et M. M. Katsicas, « Takayasu Arteritis », *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 265, sept. 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00265.
- [42] M. Di Santo, E. V. Stelmaszewski, et A. Villa, « Takayasu arteritis in paediatrics », *Cardiol Young*, vol. 28, n° 3, p. 354-361, mars 2018, doi: 10.1017/S1047951117001998.
- [43] Pillet P. Vascularites de l'enfant : artérite de Takayasu et vascularites à ANCA. mt pédiatrie 2011 ; 14(5-6) : 377-86 doi:10.1684/mtp.2011.0408.
- [44] M. Piram, C. Bodemer, et I. Koné-Paut, « Signes dermatologiques des vascularites de l'enfant », *Archives de Pédiatrie*, vol. 16, n° 6, p. 526-528, juin 2009, doi: 10.1016/S0929-693X(09)74054-0.
- [45] G. Clemente *et al.*, « Takayasu arteritis in childhood: misdiagnoses at disease onset and associated diseases », *Rheumatol Int*, vol. 38, n° 6, p. 1089-1094, juin 2018, doi: 10.1007/s00296-018-4030-4.
- [46] S. Ghosn, J. Malek, Z. Shbaklo, M. Matta, et I. Uthman, « Takayasu disease presenting as malignant pyoderma gangrenosum in a child with relapsing polychondritis », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 59, n° 5, p. S84-S87, nov. 2008, doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.010.
- [47] D. Eleftheriou, G. Varnier, P. Dolezalova, A.-M. McMahon, M. Al-Obaidi, et P. A. Brogan, « Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom », *Arthritis Res Ther*, vol. 17, n° 1, p. 36, déc. 2015, doi: 10.1186/s13075-015-0545-1.
- [48] D. Saadoun, A. Bura-Riviere, C. Comarmond, M. Lambert, A. Redheuil, et T. Mirault, « Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'artérite de Takayasu », p. 60, 2019.

- [49] S. K. Shivappa, J. L. Hlawndo, P. Rudramurthy, J. Raghuram, et A. P. Rao, « Clinicopathological and morbidity profile of childhood polyarteritis nodosa in a tertiary referral center », *Int J Contemp Pediatr*, vol. 7, n° 3, p. 696, févr. 2020, doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20200702.
- [50] M. Agarwal et S. Sawhney, « Childhood Polyarteritis Nodosa », in *Pediatric Rheumatology*, S. Sawhney et A. Aggarwal, Éd. Singapore: Springer Singapore, 2017, p. 479-486. doi: 10.1007/978-981-10-1750-6_37.
- [51] P. Kamath, B. Verma, et T. Sawant, « A rare case of childhood polyarteritis nodosa successfully treated with etanercept », *Int J Res Med Sci*, vol. 7, n° 7, p. 2837, juin 2019, doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20192930.
- [52] K. V. Jiménez, C. Mosquera, et E. M. Quintero, « Bladder involvement in a pediatric patient with polyarteritis nodosa: First description », *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, vol. 27, n° 2, p. 141-146, avr. 2020, doi: 10.1016/j.rcreue.2019.05.005.
- [53] S. Ozen et E. Sag, « Childhood vasculitis », *Rheumatology*, vol. 59, n° Supplement_3, p. iii95-iii100, mai 2020, doi: 10.1093/rheumatology/kez599.
- [54] Z. B. Özçakar, S. Fitöz, A. E. Yıldız, et F. Yalçınkaya, « Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques », *Clin Rheumatol*, vol. 36, n° 1, p. 165-171, janv. 2017, doi: 10.1007/s10067-016-3440-5.
- [55] D. Eleftheriou et S. Ozen, « Polyarteritis Nodosa », in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier, 2016, p. 462-466.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00034-X.
- [56] W. Sontichai, R. Natesirinilkul, C. Pruksachatkun, et K. Katanyuwong, « Childhood Polyarteritis Nodosa Presenting With Symmetric Digital Gangrene and Hyperesthesia »:, *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 24, n° 2, p. 99-102, mars 2018, doi: 10.1097/RHU.0000000000000602.
- [57] « A case of childhood polyarteritis nodosa as a manifestation of a poststreptococcal syndrome », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 79, n° 3, p. AB6, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.067.
- [58] A. Erden *et al.*, « Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study », *Int J Rheum Dis*, vol. 20, n° 8, p. 1016-1022, août 2017, doi: 10.1111/1756-185X.13120.
- [59] N. Lakdawala et F. Fedeles, « Vasculitis: Kids are not just little people », *Clinics in Dermatology*, vol. 35, n° 6, p. 530-540, nov. 2017, doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.08.004.

- [60] G. V. Novak, K. Hayashi, K. Sampa, Y. Okumura, G. R. V. Ferreira, et C. A. Silva, « Chronic polyarthritis as the first manifestation of childhood systemic polyarteritis nodosa », *Einstein (São Paulo)*, vol. 15, n° 1, p. 96-99, mars 2017, doi: 10.1590/s1679-45082017rc3783.
- [61] S. Ozen, « The spectrum of vasculitis in children », *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 16, n° 3, p. 411-425, juill. 2002, doi: 10.1053/berh.2002.0237.
- [62] « Kamath et al. - 2019 - A rare case of childhood polyarteritis nodosa successfully treated with etanercept. International Journal of Research in Medical Sciences. Vol 7. Issue 7 .doi:http://dx.doi.org.10.18203/2320-6012.ijrms20192930».
- [63] V. L. Williams, R. Guirola, K. Flemming, G. M. Modi, C. Rosales, et M. M. DeGuzman, « Distal Extremity Necrosis as a Manifestation of Cutaneous Polyarteritis Nodosa: Case Report and Review of the Acute Management of a Pediatric Patient: Distal Extremity Necrosis as a Manifestation of Cutaneous Polyarteritis Nodosa », *Pediatric Dermatology*, vol. 29, n° 4, p. 473-478, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01515.x.
- [64] K. J. Kumar, S. Ramaswamy, et K. Saldana, « Cutaneous Polyarteritis Nodosa Presenting with Digital Gangrene », *J. Nepal Paedtr. Soc.*, vol. 36, n° 1, p. 82-84, oct. 2016, doi: 10.3126/jnps.v36i1.14481.
- [65] N. Do, S. Ringold, et H. Brandling-Bennett, « Cutaneous polyarteritis nodosa in pediatric patients successfully treated with TNF- α inhibitor and methotrexate: Case series and literature review », *Pediatr Dermatol*, vol. 36, n° 6, p. 932-935, nov. 2019, doi: 10.1111/pde.14005.
- [66] N.-K. Bansal et K. M. Houghton, « Cutaneous Polyarteritis Nodosa in Childhood: A Case Report and Review of the Literature », *Arthritis*, vol. 2010, p. 1-7, nov. 2010, doi: 10.1155/2010/687547.
- [67] T. Shwayder, S. L. Schneider, D. Icecreamwala, et M. N. Jahnke, « Polyarteritis Nodosa », in *Longitudinal Observation of Pediatric Dermatology Patients*, Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 245-247. doi: 10.1007/978-3-319-98101-7_33.
- [68] T. V. Ting, « Diagnosis and Management of Cutaneous Vasculitis in Children », *Pediatric Clinics of North America*, vol. 61, n° 2, p. 321-346, avr. 2014, doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.007.
- [69] T. Yamamoto *et al.*, « Successful treatment of Group A β -hemolytic Streptococcus infection-associated juvenile cutaneous polyarteritis nodosa with tonsillectomy », *Modern Rheumatology*, vol. 25, n° 6, p. 967-969, sept. 2015, doi: 10.3109/14397595.2013.844388.

- [70] M. A. Matteoda, P. C. Stefano, M. Bocián, M. M. Katsicas, J. Sala, et A. B. Cervini, « Cutaneous polyarteritis nodosa », *An. Bras. Dermatol.*, vol. 90, n° 3 suppl 1, p. 188-190, juin 2015, doi: 10.1590/abd1806-4841.20153856.
- [71] P. K. Subbanna, R. Swaminathan, et N. Singh, « Cutaneous polyarteritis nodosa: A rare isolated cutaneous vasculitis », *Indian Dermatol Online J*, vol. 3, n° 1, p. 21, 2012, doi: 10.4103/2229-5178.93488.
- [72] T. Kizawa *et al.*, « A case report of cutaneous polyarteritis nodosa in siblings », *Modern Rheumatology*, vol. 28, n° 6, p. 1049-1052, nov. 2018, doi: 10.1080/14397595.2016.1189139.
- [73] E. Merlin *et al.*, « Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa », *Joint Bone Spine*, vol. 82, n° 4, p. 251-257, juill. 2015, doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.007.
- [74] W. L. Tom et J. C. Burns, « Kawasaki Disease », in *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, 1^{re} éd., P. Hoeger, V. Kinsler, A. Yan, J. Harper, A. Oranje, C. Bodemer, M. Larralde, D. Luk, V. Mendiratta, et D. Purvis, Éd. Wiley, 2019, p. 1906-1917. doi: 10.1002/9781119142812.ch147.
- [75] C. Marsaud et I. Koné-Paut, « Maladie de Kawasaki », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, vol. 31, n° 5, p. 225-234, nov. 2018, doi: 10.1016/j.jpp.2018.09.001.
- [76] C. M. Hedrich, A. Schnabel, et T. Hospach, « Kawasaki Disease », *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 198, juill. 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00198.
- [77] M. B. F. Son et J. W. Newburger, « Kawasaki Disease », *Pediatrics in Review*, vol. 39, n° 2, p. 78-90, févr. 2018, doi: 10.1542/pir.2016-0182.
- [78] S. Singh, P. Vignesh, et D. Burgner, « The epidemiology of Kawasaki disease: a global update », *Arch Dis Child*, vol. 100, n° 11, p. 1084-1088, nov. 2015, doi: 10.1136/archdischild-2014-307536.
- [79] K. Y. Kim et D. S. Kim, « Recent Advances in Kawasaki Disease », *Yonsei Med J*, vol. 57, n° 1, p. 15, 2016, doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.15.
- [80] J.-C. Mercier *et al.*, « COVID-19 chez l'enfant : syndrome inflammatoire multi-systémique lié à SARS-CoV-2 mimant un syndrome de Kawasaki », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 205, n° 6, p. 579-586, juin 2021, doi: 10.1016/j.banm.2020.11.018.
- [81] E. Marrani, J. C. Burns, et R. Cimaz, « How Should We Classify Kawasaki Disease? », *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 2974, déc. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02974.

- [82] N. de Graeff *et al.*, « European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative », *Rheumatology*, vol. 58, n° 4, p. 672-682, avr. 2019, doi: 10.1093/rheumatology/key344.
- [83] M. Saez-de-Ocariz *et al.*, « Kawasaki disease mimickers », *Pediatrics International*, p. ped.14561, nov. 2020, doi: 10.1111/ped.14561.
- [84] S. Singh, A. K. Jindal, et R. K. Pilania, « Diagnosis of Kawasaki disease », *Int J Rheum Dis*, vol. 21, n° 1, p. 36-44, janv. 2018, doi: 10.1111/1756-185X.13224.
- [85] C. Specht, M. Darce, S. Tellier, P. Lechevalier, I. Kone Paut, et M. Piram, « Atteinte dermatologique dans la maladie de Kawasaki : données extraites de la base de données française (Kawanet) », *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, vol. 143, n° 12, p. S142, déc. 2016, doi: 10.1016/j.annder.2016.09.142.
- [86] H. Boudiaf *et al.*, « Manifestations dermatologiques de la maladie de Kawasaki : étude prospective portant sur 93 cas », *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, vol. 139, n° 12, p. B142, déc. 2012, doi: 10.1016/j.annder.2012.10.205.
- [87] B. W. McCrindle *et al.*, « Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association », *Circulation*, vol. 135, n° 17, avr. 2017, doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [88] K. Yoshimura, T. Kimata, K. Mine, T. Uchiyama, S. Tsuji, et K. Kaneko, « N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Risk of Coronary Artery Lesions and Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 162, n° 6, p. 1205-1209, juin 2013, doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.026.
- [89] « Thèse de médecine : “La maladie de Kawasaki : un bilan de 10ans”. Faculté de médecine et de pharmacie-Marrakech 2017.thèse N:121».
- [90] M. P. Jariwala et R. M. Laxer, « Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood », *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 226, août 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00226.
- [91] A. C. Wright, L. E. Gibson, et D. M. R. Davis, « Cutaneous manifestations of pediatric granulomatosis with polyangiitis: A clinicopathologic and immunopathologic analysis », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 72, n° 5, p. 859-867, mai 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.043.
- [92] F. Saenz Rios, S. Devaraj, G. Movva, H. Movva, et Q. D. Nguyen, « Granulomatosis With Polyangiitis in a Pediatric Male », *Cureus*, déc. 2020, doi: 10.7759/cureus.12055.

- [93] H. Ben Turkia *et al.*, « Présentation atypique de la maladie de Wegener de l'enfant », *Journal des Maladies Vasculaires*, vol. 33, n° 4-5, p. 242-246, déc. 2008, doi: 10.1016/j.jmv.2008.09.007.
- [94] R. Ferrandiz-Espadin et M. Ferrandiz-Zavaler, « Childhood- Versus Adult-Onset Primary Vasculitides: Are They Part of the Same Clinical Spectrum? », *Curr Rheumatol Rep*, vol. 21, n° 10, p. 51, oct. 2019, doi: 10.1007/s11926-019-0851-8.
- [95] O. Berriche, S. Younes, W. Ammari, W. Alaya, W. Kessomtini, et S. Hammami, « Présentation atypique d'une granulomatose avec polyangeite: à propos d'une observation pédiatrique », *Pan Afr Med J*, vol. 21, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.21.141.7086.
- [96] M. Coulter, D. Hershey, et W. Jiang, « Granulomatosis with polyangiitis presenting with facial nerve paralysis and strawberry gingivitis in a child », *Otolaryngology Case Reports*, vol. 7, p. 22-24, juin 2018, doi: 10.1016/j.xocr.2018.05.002.
- [97] S. Özen, H. E. Sönmez, et S. Demir, « Pediatric forms of vasculitis », *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 32, n° 1, p. 137-147, févr. 2018, doi: 10.1016/j.berh.2018.09.007.
- [98] P. Y. Lee *et al.*, « The presentation and management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's Granulomatosis) in the pediatric airway: GPA in the Pediatric Airway », *The Laryngoscope*, vol. 127, n° 1, p. 233-240, janv. 2017, doi: 10.1002/lary.26013.
- [99] J. Monnier *et al.*, « Maladie de Wegener chez une enfant mimant une teigne du cuir chevelu », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 144, n° 12, p. S216-S217, déc. 2017, doi: 10.1016/j.annder.2017.09.341.
- [100] L. A. Plumb, L. Oni, S. D. Marks, et K. Tullus, « Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management », *Pediatr Nephrol*, vol. 33, n° 1, p. 25-39, janv. 2018, doi: 10.1007/s00467-016-3559-2.
- [101] C. N. Herrera, M. E. Barreno V, V. J. Quintana Vega, et D. B. Suquilanda Fera, « Hypoacusis and cutaneous vasculitis as first clinical manifestation of granulomatosis with polyangiitis in a 14 year-old girl », *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, vol. 26, n° 3, p. 216-219, juill. 2019, doi: 10.1016/j.rcreue.2018.09.006.
- [102] A. Kass, J. D. Fagan, et P. Long, « Granulomatosis with Polyangiitis Presenting with Pyoderma Gangrenosum-Like Ulceration and Negative Cytoplasmic Antineutrophilic Cytoplasmic Antibodies in a Child », *Pediatr Dermatol*, vol. 34, n° 5, p. e231-e234, sept. 2017, doi: 10.1111/pde.13230.

- [103] M. Gajic-Veljic, M. Nikolic, A. Peco-Antic, R. Bogdanovic, S. Andrejevic, et B. Bonaci-Nikolic, « Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis) in Children: Report of Three Cases with Cutaneous Manifestations and Literature Review », *Pediatr Dermatol*, vol. 30, n° 4, p. e37-e42, juill. 2013, doi: 10.1111/pde.12034.
- [104] S. Rawn, P. Miettunen, H. A. Brown, et H. Schmeling, « Purpura, petechiae, and bullae as first signs of juvenile granulomatosis with polyangiitis », *Eur J Pediatr*, vol. 173, n° 12, p. 1685-1689, déc. 2014, doi: 10.1007/s00431-014-2298-2.
- [105] I. Ramli *et al.*, « Ulcérations extensives chez l'enfant : penser au pyoderma gangrenosum », *Archives de Pédiatrie*, vol. 22, n° 7, p. 753-755, juill. 2015, doi: 10.1016/j.arcped.2015.04.002.
- [106] S. Konstantinidou, P. Coyle, G. Pandey, et C. Butler, « Multilevel tracheal granulomatosis with polyangiitis (GPA) lesions in a paediatric patient », *BMJ Case Rep*, vol. 14, n° 2, p. e241064, févr. 2021, doi: 10.1136/bcr-2020-241064.
- [107] V. Javadi Parvaneh, A. Shirzani, K. Rahmani, et R. Shiari, « Pediatric Granulomatosis With Polyangiitis Mimicking IgA Vasculitis: A Case Report », *Clin Med. Insights. Arthritis. Musculoskelet Disord*, vol. 13, p. 117954412096737, janv. 2020, doi: 10.1177/1179544120967371.
- [108] M. Nara, M. Saito, F. Abe, A. Komatsuda, H. Wakui, et N. Takahashi, « A Pediatric Case of Relapsing Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Successfully Treated with Mepolizumab », *Intern. Med.*, vol. 58, n° 24, p. 3583-3587, déc. 2019, doi: 10.2169/internalmedicine.3406-19.
- [109] S. Sahin, A. Adrovic, K. Barut, et O. Kasapcopur, « Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a rare childhood vasculitis mimicking anthrax and eosinophilic leukaemia », *BMJ Case Reports*, p. bcr2015213856, févr. 2016, doi: 10.1136/bcr-2015-213856.
- [110] G. O. Yener, Z. E. Tekin, N. Ç. Demirkan, et S. Yüksel, « Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis without respiratory symptoms or asthma in an adolescent: case report and literature review », *Rheumatol Int*, vol. 38, n° 4, p. 697-703, avr. 2018, doi: 10.1007/s00296-017-3884-1.
- [111] C. Bridges, M. E. R. Shenk, K. Martin, et A. Launhardt, « Cutaneous manifestations of childhood Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (cEGPA): A case-based review », *Pediatr Dermatol*, vol. 37, n° 4, p. 604-612, juill. 2020, doi: 10.1111/pde.14144.

- [112] J. C. Jennette *et al.*, « 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 65, n° 1, p. 1-11, janv. 2013, doi: 10.1002/art.37715.
- [113] A. Fina *et al.*, « Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: Data from the French RespiRare® cohort », *Pediatr Pulmonol*, vol. 53, n° 12, p. 1640-1650, déc. 2018, doi: 10.1002/ppul.24089.
- [114] M. Jariwala et R. M. Laxer, « Childhood GPA, EGPA, and MPA », *Clinical Immunology*, vol. 211, p. 108325, févr. 2020, doi: 10.1016/j.clim.2019.108325.
- [115] E. A. Acoglu, F. Yazilitas, A. Gurkan, E. Sari, S. Senel, et M. Akcaboy, « Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in a 4-Year-Old Child: Is Montelukast and/or Clarithromycin a Trigger? », p. 4. *Arch Iran Med*. March 2019;22(3):161-163.
- [116] A. T. Masi *et al.*, « The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 33, n° 8, p. 1094-1100, août 2010, doi: 10.1002/art.1780330806.
- [117] X. Liu, L. Wang, K. Zhou, Y. Hua, X. Shi, et C. Wang, « A delayed diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated with extensive artery occlusion of lower extremities in children: case report and literature review », *Pediatr Rheumatol*, vol. 17, n° 1, p. 26, déc. 2019, doi: 10.1186/s12969-019-0331-8.
- [118] M. Calatroni *et al.*, « ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances », *Ital J Pediatr*, vol. 43, n° 1, p. 46, déc. 2017, doi: 10.1186/s13052-017-0364-x.
- [119] D. Eleftheriou, H. Gale, C. Pilkington, M. Fenton, N. J. Sebire, et P. A. Brogan, « Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK », *Rheumatology*, vol. 55, n° 7, p. 1263-1272, juill. 2016, doi: 10.1093/rheumatology/kew029.
- [120] J. Zwerina, G. Eger, M. Englbrecht, B. Manger, et G. Schett, « Churg–Strauss Syndrome in Childhood: A Systematic Literature Review and Clinical Comparison with Adult Patients », *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 39, n° 2, p. 108-115, oct. 2009, doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.05.004.
- [121] S. Gendelman, A. Zeft, et S. J. Spalding, « Childhood-onset Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (formerly Churg-Strauss Syndrome): A Contemporary Single-center Cohort », *J Rheumatol*, vol. 40, n° 6, p. 929-935, juin 2013, doi: 10.3899/jrheum.120808.

- [122] H. Linxue et M. Yujie, « Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a 10-year-old girl », *CMAJ*, vol. 191, n° 33, p. E919-E919, août 2019, doi: 10.1503/cmaj.190247.
- [123] « ISSN 2320-5407 International Journal of Advanced Research (2015), Volume 3, Issue 12, 301 – 311 », *International Journal of Advanced Research*, vol. 3, n° 12, p. 11, 2015.
- [124] M. Piram, « Epidémiologie de la vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) : incidence, étiologie », Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay (ComUE), 2017. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2017SACLS185>
- [125] C. Ben Meriem *et al.*, « Purpura rhumatoïde de l'enfant: à propos de 67 cas », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, vol. 19, n° 8, p. 323-327, déc. 2006, doi: 10.1016/j.jpp.2006.10.006.
- [126] Y. Dulac, « Maladies Vasculaires de L'enfant Hors Malformations », in *Traité de médecine vasculaire.*, Elsevier, 2011, p. 663-672. doi: 10.1016/B978-2-294-71346-0.50037-9.
- [127] C. Rousset-Rouvière *et al.*, « Rein et vascularite chez l'enfant », *Archives de Pédiatrie*, vol. 16, n° 6, p. 529-531, juin 2009, doi: 10.1016/S0929-693X(09)74055-2.
- [128] B. Bader-Meunier et M. Willems, « Nouveautés thérapeutiques dans les maladies systémiques », *Archives de Pédiatrie*, vol. 13, n° 6, p. 596-598, juin 2006, doi: 10.1016/j.arcped.2006.03.033.
- [129] B. Bader-Meunier, « Le purpura rhumatoïde dans tous ses états », Centre de référence des maladies rhumatologiques et inflammatoires rares pédiatriques (CERHUMIP), hôpital Necker, Paris. p. 4, 2016.
- [130] Y.-H. Yang, H.-H. Yu, et B.-L. Chiang, « The diagnosis and classification of Henoch–Schönlein purpura: An updated review », *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, n° 4-5, p. 355-358, avr. 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.031.
- [131] « Purpura rhumatoïde de l'enfant (330c) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble ». <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/pedia/canped/330c/lecon330c.html>.
- [132] F. T. Saulsbury, « Clinical update: Henoch-Schönlein purpura », *The Lancet*, vol. 369, n° 9566, p. 976-978, mars 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60474-7.
- [133] F. T. Saulsbury, « Henoch–Schönlein purpura »:, *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 22, n° 5, p. 598-602, sept. 2010, doi: 10.1097/BOR.0b013e32833af608.
- [134] N. Kamath et S. Rao, « Henoch–Schonlein purpura: An update », *Indian Journal of Rheumatology*, vol. 7, n° 1, p. 92-98, mai 2012, doi: 10.1016/S0973-3698(12)60034-X.

- [135] M. Oudrhiri, A. Bentahila, et B. Chkirate, « Purpura rhumatoïde de l'enfant : à propos de 46 cas », *PAMJ-CM*, vol. 2, 2020, doi: 10.11604/pamj-cm.2020.2.149.21147.
- [136] Thèse de médecine « Purpura rhumatoïde chez l'enfant : Expérience du service pédiatrie « B » CHU Mohammed 6 Marrakech. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech 2012. thèse N: 23 p. 112.
- [137] « Thèse de médecine: "Purpura rhumatoïde chez l'enfant, à propos de 46 cas(expérience du service pédiatrie 4 HER) Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2019, thèse N: 312».
- [138] J.-W. Rhim, « Changes in clinical features in Henoch-Schönlein purpura during three decades: an observational study at a single hospital in Korea », *Clin Rheumatol*, p. 8, 2019.
- [139] Y. H. Lee, Y. B. Kim, J. W. Koo, et J.-Y. Chung, « Henoch-Schönlein Purpura in Children Hospitalized at a Tertiary Hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and Clinical Management », *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, vol. 19, n° 3, p. 175, 2016, doi: 10.5223/pghn.2016.19.3.175.
- [140] Department of Pediatrics / Neonatology, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho *et al.*, « Henoch-Schönlein Purpura: What to expect », *pjnh*, vol. 33, n° 4, janv. 2020, doi: 10.32932/pjnh.2020.01.044.
- [141] R. M. K. Ekinçi *et al.*, « Clinical manifestations and outcomes of 420 children with Henoch Schönlein Purpura from a single referral center from Turkey: A three-year experience », *Modern Rheumatology*, vol. 30, n° 6, p. 1039-1046, nov. 2020, doi: 10.1080/14397595.2019.1687074.
- [142] « Weiss PF, Klink AJ, Luan X, Feudtner C. Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainfluenza pediatric hospitalizations and hospitalized cases of Henoch-Schönlein purpura. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 2587–94 ».
- [143] « Watanabe T. Henoch-Schönlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza A (H1N1). *Pediatr. Nephrol.* 2011; 25: 795–8. ».
- [144] « Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT *et al.* Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2011; 80: 79–87. ».
- [145] « Sanders JT, Wyatt RJ. IgA nephropathy and Henoch Schönlein purpura nephritis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20: 163–70. »
- [146] « Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem. J.* 1990; 271: 285–96. »

- [147] « Allen AC, Willis FR, Beattie TJ et al. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 930–4.».
- [148] « Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2008; 28: 78–87. ».
- [149] « Niaudet, P., Benamayo, J-P. (2006) . Purpura rhumatoïde. *Archives de pédiatrie* 13(6) 599-601. doi : 10.1016/j.arcped.200 ».
- [150] N.-M. Delos Santos et R.-J. Wyatt, « Néphropathies à dépôts d'IgA en pédiatrie : aspects cliniques et approches thérapeutiques », *EMC - Néphrologie*, vol. 2, n° 1, p. 12-30, févr. 2005, doi: 10.1016/j.emcnep.2004.12.001.
- [151] « EVANGELINE P ET AL. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, néphrologie & thérapeutique 6, 2010, 545--557. »
- [152] « LARBRE F, PRACHOUX D, COCHAT P. Purpura rhumatoïde. *EMC. -France pédiat*, 1982, n°16 pp. »
- [153] « EVANGELINE PILLEBOUT ET AL. Purpura rhumatoïde, *Néphrologie & Thérapeutique* 2009,5,663-675. »
- [154] « SIMEONI INBERTO, FISCHBACH MICHEL, GEISER JEAN. Purpura rhumatoïde, *Revue du praticien* n°5, 1990, p.1412-1414. »
- [155] « CHALVON DEMERSAY A. Purpura rhumatoïde de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puericulture* n ° 7-1994. »
- [156] « PILLEBOUT E et AL. Purpura rhumatoïde. *EMC* 2006, 18-037-A-15. »
- [157] B. Sandrine et M. Goebeler, « Vaskulitiden im Kindesalter aus dermatologischer Sicht: Vaskulitiden im Kindesalter », *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol. 12, n° 2, p. 124-129, févr. 2014, doi: 10.1111/ddg.12252_suppl.
- [158] « JEAN MARIE B ET AL. Purpura chez l'enfant et chez l'adulte, *Annales de dermatologie*. 2008, 135S, F228-F233. »
- [159] « PALUMBO E. Diagnosis of Henoch-Schonlein purpura in a child presenting with bilateral acute scrotum *Acta Biomed.* 2009;80 ».
- [160] « Angela mauro md salvatore mauro md, Roberto rega md luigi martemucci md, Rita sottile md. traitement réussi du purpura henoch-schonlein bulleux hémorragique avec des immunoglobulines intraveineuses. 18 décembre 2018 ; 14 :43-30. ».

- [161] « NAIM ABDERRAHIM. Purpura Rhumatoïde de l'enfant à propos de 50 observations. Thèse de Médecine cas, 1984, n°4. »
- [162] « Peter trnka. Purpura de henoch-schonlein chez l'enfant. 18 octobre 2013; 66 (4):11-48. »
- [163] S. Ozen *et al.*, « European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative », *Rheumatology*, vol. 58, n° 9, p. 1607-1616, sept. 2019, doi: 10.1093/rheumatology/kez041.
- [164] « La vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) - Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie ». <https://www.realites-dermatologiques.com/2016/09/la-vascularite-a-iga-purpura-rhumatoide>.
- [165] A. J. Mancini et D. P. Krowchuk, « Vasculite à IgA (purpura rhumatoïde) », in *Dermatologie de L'enfant*, Elsevier, 2019, p. 680-684. doi: 10.1016/B978-2-294-75852-2.00113-9.
- [166] L. Oni et S. Sampath, « Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)—Advances and Knowledge Gaps », *Front. Pediatr.*, vol. 7, p. 257, juin 2019, doi: 10.3389/fped.2019.00257.
- [167] M. A. Yamazaki-Nakashimada, C. Duran-Mckinster, N. Ramírez-Vargas, et V. Hernandez-Bautista, « Intravenous Immunoglobulin Therapy for Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Associated with Systemic Lupus Erythematosus in a Child », *Pediatric Dermatology*, vol. 26, n° 4, p. 445-447, juill. 2009, doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00950.x.
- [168] A. Imbernón-Moya, E. Vargas-Laguna, F. Burgos, E. Fernández-Cogolludo, A. Aguilar-Martínez, et M. Á. Gallego-Valdés, « Urticaria vasculitis in a child: a case report and literature review », *Clin Case Rep*, vol. 5, n° 8, p. 1255-1257, août 2017, doi: 10.1002/ccr3.1027.
- [169] T. DeAmicis, M. Z. Mofid, B. Cohen, et H. C. Nousari, « Hypocomplementemic urticarial vasculitis: Report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 47, n° 5, p. S273-S274, nov. 2002, doi: 10.1067/mjd.2002.108586.
- [170] Yale University School of Medicine et E. Dokmeci, « Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis in a Pediatric Patient », *NCP*, vol. 2, n° 1, p. 1-4, avr. 2015, doi: 10.24966/NCP-878X/100008.
- [171] Y. K. Chan, R. F. J. Criado, et P. R. Criado, « Urticarial vasculitis in the childhood with C2 hypocomplementenemia: a rare case », p. 5. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*.
- [172] M. Jachiet, B. Flageul, J.-D. Bouaziz, M. Bagot, et B. Terrier, « Les vascularites urticariennes hypocomplémentémiques », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 39, n° 2, p. 90-98, févr. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2017.03.005.

- [173] A. Al Kamzari, B. Al Musalhi, S. Al Arawi, I. Al-Zakwani, et R. Abdwani, « Urticarial vasculitis in pediatric systemic lupus erythematosus », *Pediatr Dermatol*, vol. 37, n° 4, p. 651-655, juill. 2020, doi: 10.1111/pde.14184.
- [174] M. Yamazaki *et al.*, « A case of hypocomplementaemic urticarial vasculitis in a child due to coxsackievirus type A9 », *JMM Case Reports*, vol. 1, n° 1, mars 2014, doi: 10.1099/jmmcr.0.000596-0.
- [175] A. McGuffin, A. Vaughan, et J. Wolford, « Urticarial Vasculitis in a Teenage Girl », *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, vol. 1, n° 2, p. 232470961348430, avr. 2013, doi: 10.1177/2324709613484301.
- [176] M. Renard, C. Wouters, et W. Proesmans, « Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementaemic urticarial vasculitis », *European Journal of Pediatrics*, vol. 157, n° 3, p. 243-245, févr. 1998, doi: 10.1007/s004310050804.
- [177] A. H. Rowley, S. Ozen, R. P. Sundel, et F. T. Saulsbury, « Pediatric Vasculitis », in *A Clinician's Pearls and Myths in Rheumatology*, J. H. Stone, Éd. London: Springer London, 2009, p. 219-229. doi: 10.1007/978-1-84800-934-9_21.
- [178] A. N. Mathur et E. F. Mathes, « Urticaria mimickers in children: Urticaria mimickers in children », *Dermatol Ther*, vol. 26, n° 6, p. 467-475, nov. 2013, doi: 10.1111/dth.12103.
- [179] B. Basu, T. K. S. Mahapatra, et N. Mondal, « Favourable renal survival in paediatric microscopic polyangiitis: efficacy of a novel treatment algorithm », *Nephrology Dialysis Transplantation*, p. gfv016, mars 2015, doi: 10.1093/ndt/gfv016.
- [180] J. Brunner *et al.*, « Successful treatment of severe juvenile microscopic polyangiitis with rituximab », *Clin Rheumatol*, vol. 28, n° 8, p. 997-999, août 2009, doi: 10.1007/s10067-009-1177-0.
- [181] J. Roszkiewicz et E. Smolewska, « From fibrosis to diagnosis: a paediatric case of microscopic polyangiitis and review of the literature », *Rheumatol Int*, vol. 38, n° 4, p. 683-687, avr. 2018, doi: 10.1007/s00296-017-3923-y.
- [182] H. Wang, L. Sun, et W. Tan, « Clinical Features of Children with Pulmonary Microscopic Polyangiitis: Report of 9 Cases », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 4, p. e0124352, avr. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0124352.
- [183] A. Peco-Antic *et al.*, « Childhood microscopic polyangiitis associated with MPO-ANCA », *Pediatr Nephrol*, vol. 21, n° 1, p. 46-53, janv. 2006, doi: 10.1007/s00467-005-2063-x.

- [184] M. Iudici, P. Quartier, B. Terrier, L. Mouthon, L. Guillevin, et X. Puéchal, « Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 11, n° 1, p. 141, déc. 2016, doi: 10.1186/s13023-016-0523-y.
- [185] A. 'a. Kandeel, « Microscopic Polyangiitis in a Pediatric Patient », *Archives of Family Medicine*, vol. 9, n° 10, p. 1189-1192, nov. 2000, doi: 10.1001/archfami.9.10.1189.
- [186] Y. Yamada, C. Kitagawa, I. Kamioka, K.-R. Chen, et M. Oka, « A case of microscopic polyangiitis with skin manifestations in a seven-year-old girl », *Dermatology Online Journal*, vol. 19, n° 9, 2013, doi: 10.5070/D3199019624.
- [187] G. Jindal, S. D. Cruz, R. P. S. Punia, et R. Kaur, « Refractory Anemia as a Presenting Feature of Microscopic Polyangitis: A Rare Vasculitis in Children », *Indian J Pediatr*, vol. 78, n° 10, p. 1287-1289, oct. 2011, doi: 10.1007/s12098-011-0459-0.
- [188] A. Adachi *et al.*, « Pediatric case of microscopic polyangiitis with skin manifestations resembling vesiculobullous type erythema elevatum diutinum with immunoglobulin A antineutrophil cytoplasmic antibody », *J Dermatol*, vol. 43, n° 11, p. 1377-1378, nov. 2016, doi: 10.1111/1346-8138.13394.
- [189] *Pediatric nephrology. vol. 1: Sections 1 - 6: with ... 260 tables*, 6., Completely rev., Updated and enl. Ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2009.
- [190] E. Iglesias, D. Eleftheriou, K. Mankad, P. Prabhakar, et P. A. Brogan, « Microscopic Polyangiitis Presenting With Hemorrhagic Stroke », *J Child Neurol*, vol. 29, n° 8, p. NP1-NP4, août 2014, doi: 10.1177/0883073813488661.
- [191] R. Dass *et al.*, « Varicella glomerulonephritis mimicking microscopic polyangiitis », *Rheumatol Int*, vol. 24, n° 6, p. 362-364, nov. 2004, doi: 10.1007/s00296-003-0429-6.
- [192] L. Sun *et al.*, « Clinical and Pathological Features of Microscopic Polyangiitis in 20 Children », *J Rheumatol*, vol. 41, n° 8, p. 1712-1719, août 2014, doi: 10.3899/jrheum.131300.
- [193] V. Ford, C. Mooney, M. Shah, et E. Jenkins, « Leukocytoclastic Vasculitis as the Presenting Symptom of Crohn's Disease in an Adolescent », *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, vol. 8, p. 232470962094760, janv. 2020, doi: 10.1177/2324709620947608.
- [194] V. Bhatia, A. Sibai, et S. Rajgarhia, « Antituberculosis Therapy-Associated Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis », *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 59, n° 6, p. 507-508, déc. 2013, doi: 10.1093/tropej/fmt048.

- [195] E. F. Johnson, D. A. Wetter, J. S. Lehman, J. L. Hand, D. M. R. Davis, et M. M. Tollefson, « Leukocytoclastic vasculitis in children: clinical characteristics, subtypes, causes and direct immunofluorescence findings of 56 biopsy-confirmed cases », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 31, n° 3, p. 544-549, mars 2017, doi: 10.1111/jdv.13952.
- [196] G. Avcu *et al.*, « Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with anti-tuberculosis drugs: Vasculitis with anti-tuberculosis drugs », *Pediatr Int*, vol. 57, n° 1, p. 155-157, févr. 2015, doi: 10.1111/ped.12403.
- [197] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Vascularite des petits vaisseaux cutanes ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=889.
- [198] S. Ersoy-Evans, A. Karaduman, et S. Özen, « Behçet Disease and Relapsing Polychondritis », in *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, 1^{re} éd., P. Hoeger, V. Kinsler, A. Yan, J. Harper, A. Oranje, C. Bodemer, M. Larralde, D. Luk, V. Mendiratta, et D. Purvis, Éd. Wiley, 2019, p. 1952-1960. doi: 10.1002/9781119142812.ch150.
- [199] M. Yildiz *et al.*, « Pediatric Behçet's Disease », *Front. Med.*, vol. 8, p. 627192, févr. 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.627192.
- [200] E. Sag, S. Demir, et S. Ozen, « Clusters in Pediatric Rheumatic Diseases », *Curr Rheumatol Rep*, vol. 22, n° 7, p. 28, juill. 2020, doi: 10.1007/s11926-020-00908-5.
- [201] I. Koné-Paut, « Behçet's disease in children, an overview », *Pediatr Rheumatol*, vol. 14, n° 1, p. 10, déc. 2016, doi: 10.1186/s12969-016-0070-z.
- [202] G. Costagliola, S. Cappelli, et R. Consolini, « Behçet's Disease in Children: Diagnostic and Management Challenges », *TCRM*, vol. Volume 16, p. 495-507, juin 2020, doi: 10.2147/TCRM.S232660.
- [203] C. E. Pain, « Juvenile-onset Behçet's syndrome and mimics », *Clinical Immunology*, vol. 214, p. 108381, mai 2020, doi: 10.1016/j.clim.2020.108381.
- [204] Department of Pediatric Rheumatology, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul, Turkey *et al.*, « Pediatric Behçet's disease - clinical aspects and current concepts », *Eur J Rheumatol*, vol. 7, n° 1, p. 38-47, févr. 2020, doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19121.
- [205] S. Ozen, « Behçet Disease », in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier, 2016, p. 526-532.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00040-5.
- [206] Y.-C. Hu, B.-L. Chiang, et Y.-H. Yang, « Clinical Manifestations and Management of Pediatric Behçet's Disease », *Clinic Rev Allerg Immunol*, août 2020, doi: 10.1007/s12016-020-08809-2.

- [207] M. Piram et I. Koné-Paut, « Maladie de Behçet de l'enfant », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 35, n° 2, p. 121-125, févr. 2014, doi: 10.1016/j.revmed.2013.10.013.
- [208] G. Khanna, K. Sargar, et K. W. Baszis, « Pediatric Vasculitis: Recognizing Multisystemic Manifestations at Body Imaging », *RadioGraphics*, vol. 35, n° 3, p. 849-865, mai 2015, doi: 10.1148/rg.2015140076.
- [209] S. Ozen, « The “other” vasculitis syndromes and kidney involvement », *Pediatr Nephrol*, vol. 25, n° 9, p. 1633-1639, sept. 2010, doi: 10.1007/s00467-009-1327-2.
- [210] P. J. Hashkes, « Other Vasculitis », in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier, 2016, p. 507-516.e7. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00038-7.
- [211] G. Kumar, S. Pillai, P. Norwick, et H. Bukulmez, « Leucocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection in a young child », *BMJ Case Rep*, vol. 14, n° 4, p. e242192, avr. 2021, doi: 10.1136/bcr-2021-242192.
- [212] J. C. Chang et P. F. Weiss, « Cutaneous Vasculitis », in *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, 1^{re} éd., P. Hoeger, V. Kinsler, A. Yan, J. Harper, A. Oranje, C. Bodemer, M. Larralde, D. Luk, V. Mendiratta, et D. Purvis, Éd. Wiley, 2019, p. 1865-1890. doi: 10.1002/9781119142812.ch145.
- [213] B. Bader-Meunier et C. Bodemer, « Lupus systémique et dermatomyosites de l'enfant », *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, vol. 8, n° 2, p. 1-13, avr. 2013, doi: 10.1016/S1637-5017(13)61598-7.
- [214] C. Hautefort, N. Loundon, M. Montchilova, S. Marlin, E. N. Garabedian, et T. Ulinski, « Mycophenolate mofetil as a treatment of steroid dependent Cogan's syndrome in childhood », *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 73, n° 10, p. 1477-1479, oct. 2009, doi: 10.1016/j.ijporl.2009.06.025.
- [215] M. Juneja, R. Jain, et B. Chakarbarty, « Atypical Cogan Syndrome Mimicking Acute Rheumatic Fever », *CASE REPORTS*, vol. 48, p. 4, 2011.
- [216] I. Pagnini *et al.*, « Clinical Features and Outcome of Cogan Syndrome », *The Journal of Pediatrics*, vol. 160, n° 2, p. 303-307.e1, févr. 2012, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.051.
- [217] R. Mondal, S. Sarkar, K. A. Khan, A. Roy, et B. Adhikari, « Necrotic Tongue Ulcer: An Unusual Presentation of Childhood Polyarteritis Nodosa », *Indian J Pediatr*, vol. 80, n° 11, p. 974-975, nov. 2013, doi: 10.1007/s12098-012-0936-0.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 360

سنة : 2021

الأعراض الجلدية لالتهابات الأوعية الدموية عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة عفاف العبيدي
المزودة يوم 21 يونيو 1994 بطنجة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الأوعية الدموية؛ خصوصيات الأطفال؛ المظاهر الجلدية؛ علاج

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

رئيس

مشرف

عضو