

## Étiologie et facteurs précipitants

La seule cause dûment identifiée est l'infection par le VHB. D'autres virus peuvent être impliqués de façon anecdotique.

### Périartérite noueuse due au virus de l'hépatite B

Le mode de contamination le plus souvent observé autrefois était la transfusion sanguine. Aujourd'hui, les contaminations sont d'origine sexuelle ou liées à une toxicomanie par voie intraveineuse. Dès 1970, un lien a été fait entre l'infection virale par le VHB et la maladie. Au début des années 1990, la moitié des cas de PAN était liée à une infection par le VHB. L'incidence de l'infection par le VHB et de la PAN-VHB a aujourd'hui diminué, suite aux campagnes de vaccination et à une amélioration de la sécurité transfusionnelle. Dans la mesure où la prévalence de la PAN elle-même a diminué, on constate toutefois que les cas de PAN-VHB représentent 10 à 25 % des cas de PAN [6].

### Autres causes infectieuses

D'autres virus ont été associés à la survenue d'une PAN, mais ils ne rendent compte que de cas exceptionnels : virus de l'hépatite C, parvovirus B19, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus du groupe herpes ou virus d'Epstein-Barr.

Outre ces agents infectieux, la PAN a parfois été décrite en association à des tumeurs malignes ou à des hémopathies, notamment la leucémie à tricholeucocytes. Les syndromes myélodysplasiques dont les leucémies myélomonocytaires chroniques et les anémies réfractaires pourraient également être concernés.

## Anatomopathologie

La lésion histologique élémentaire définissant la PAN est une vasculite nécrosante segmentaire qui affecte les vaisseaux de moyen calibre avec une répartition ubiquitaire (Figure S03-P01-C08-1). Toutes les artères de l'organisme peuvent être touchées à l'exception de l'artère de l'aorte et/ou des artères pulmonaires. À la phase aiguë, l'inflammation de la paroi artérielle se caractérise par de la nécrose fibrinoïde de la média et une infiltration par des cellules polymorphes composées en majorité de polymorphonucléaires neutrophiles à noyaux souvent pycnocytiques et associés à un nombre variable de lymphocytes et d'éosinophiles. Les structures élastiques et surtout la limite élastique interne sont progressivement envahies par la nécrose fibrinoïde. L'atteinte de l'endothélium peut conduire à la thrombose. Lorsque l'atteinte vasculaire n'est pas circonscrite, des micro-anévrismes peuvent se développer. À un stade ultérieur, l'évolution se fait vers la cicatrisation avec



Figure S03-P01-C08-1 Nécrose fibrinoïde et réaction inflammatoire adéventicielle d'une branche de l'artère temporale, permettant de porter le diagnostic de vasculite nécrosante.

une endartérite fibreuse qui rend impossible tout diagnostic histologique rétrospectif de PAN. Une autre donnée histologique caractéristique de la PAN est la coexistence de lésions de vasculite d'âges différents, avec des lésions fraîches côtoyant des lésions cicatricielles au sein du même tissu ou de tissus différents. Par ailleurs, l'atteinte est segmentaire.

Il faut de préférence biopsier les sites touchés par la maladie : c'est notamment le cas de la peau, mais aussi parfois de l'artère temporale. Chez les patients présentant des douleurs musculaires, la biopsie doit être pratiquée de préférence en distalité des membres : mollet ou loge antéro-externe de jambe. En cas de neuropathie périphérique, une biopsie neuromusculaire donne le diagnostic dans approximativement 60 % des cas. En cas d'intervention chirurgicale, notamment abdominale à la suite d'une perforation intestinale, d'une appendicite ou d'une cholécystite aiguë, l'analyse des pièces opératoires peut donner le diagnostic. La biopsie rénale est contre-indiquée car elle peut être responsable d'hématomes rénaux ou péri-rénaux suite à la rupture de micro-anévrismes.

## Manifestations cliniques

Les principales manifestations cliniques observées au cours de la PAN et leurs fréquences selon les principales séries de la littérature sont résumées dans le tableau S03-P01-C08-II. Les chiffres mentionnés dans les séries les plus anciennes doivent toutefois être lus avec précau-

Tableau S03-P01-C08-II Fréquence (en pourcentage) des principales manifestations cliniques et/ou atteintes d'organe au cours de la périartérite noueuse, selon les plus importantes séries de la littérature.

Référence	Nombre de patients	Âge moyen	Atteinte cardiaque	HTA	Atteinte rénale	Atteinte cutanée	Atteinte du SNC	Neuropathie périphérique	Atteinte digestive
Pagnoux et al., 2010 [17]	348	51	22	34 (incertel)	51	50	4	74	38
Fortin et al., 1995 [3]	45	54	18	-	44	44	24	51	50
Cohen et al., 1980 [17] <sup>a</sup>	53	54	4	14	66	58	-	60	25
Leib et al., 1979 [11] <sup>a</sup>	64	47	30	25	63	28	25	72	42
Frohnert et Sheps, 1967 [3] <sup>a</sup>	130	-	10	-	8	58	3	52	14
Guillemin et al., 1988 [4]	165	48	23	31	29	46	17	67	31
Mowrey et al., 1954 [16] <sup>b</sup>	607	-	-	58	63	25	-	66	48

(<sup>a</sup>) Ces séries les plus anciennes incluent, sans distinction, des patients atteints de PAN et de polyangéite microscopique.  
HTA : hypertension artérielle ; SNC : système nerveux central.

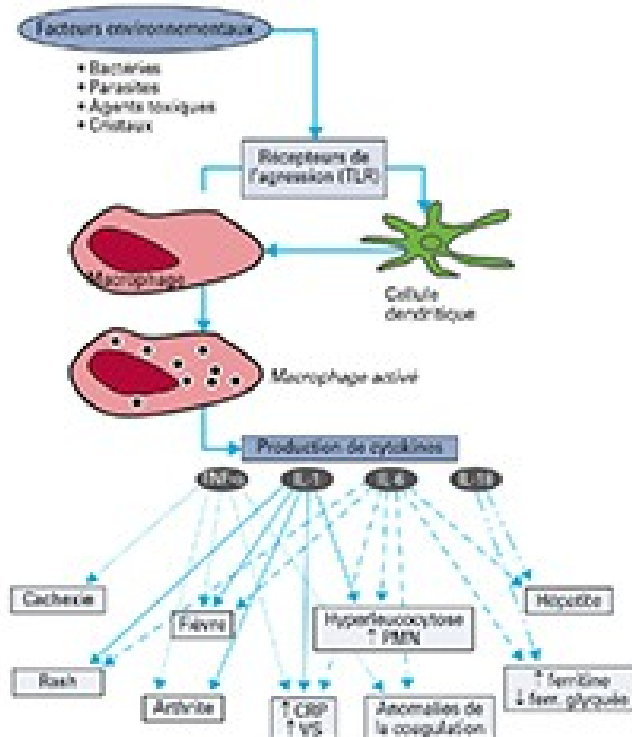


Figure S03-P01-C20-1 Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte. CRP : protéine C réactive ; IL : interleukine ; PMN : polymorphonucléaire neutrophile ; TLR : récepteur Toll-like ; TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor  $\alpha$  ; VS : vitesse de sédimentation.

Tableau S03-P01-C20-1 Manifestations cliniques dans 659 cas de maladie de Still de l'adulte [41].

	Nombre	Pourcentage
Sexe féminin	443/659	67,2
Âge < 35 ans	402/678	60,6
Épisode dans l'enfance	57/429	13
Arthralgies	655/659	99,4
Arthrites	400/465	86,7
- polyarthrite	120/178	77
- oligoarthrite	41/178	23
Fièvre > 39 °C	544/574	94,8
Perte de poids > 10 %	185/346	47,8
Éruption cutanée	520/650	82,6
Mal de gorge	378/575	65,9
Myalgies	212/328	62,7
Adénopathies	346/558	62,0
Splénomégalie	273/627	42,9
Hépatomégalie	190/480	39,5
Pleurésie	145/618	23,5
Péricardite	139/627	22,2
Douleurs abdominales	80/423	20,4
Pneumopathie	69/494	13,8
Atteinte rénale	31/355	8,7
Atteinte neurologique	30/475	6,9
Atteinte oculaire	16/302	5,3

### Arthralgies ou arthrites

Elles sont également constantes, parfois décalées dans le temps. Les douleurs sont en général maximales lors des pics fébriles. Parfois migratoires, elles se fixent rapidement au cours de l'évolution, le plus souvent sous la forme d'une polyarthrite bilatérale et symétrique pouvant toucher petites et grosses articulations y compris interphalangiennes distales, sacro-iliaques, temporo-mandibulaires et cervicales. La ponction articulaire met en évidence un liquide inflammatoire et la biopsie synoviale une synovite non spécifique. Quand il existe des arthrites, un passage à la chronicité est possible avec, dans un tiers des cas, une atteinte destructrice à type de pincement articulaire ou d'érosions. Au niveau de la main, l'atteinte prédomine sur les articulations carpiennes et carpo-métacarpiennes avec peu de destruction distale (Figure S03-P01-C20-2).



Figure S03-P01-C20-2 Carpe fusionnée isolée au cours d'une maladie de Still de l'adulte.

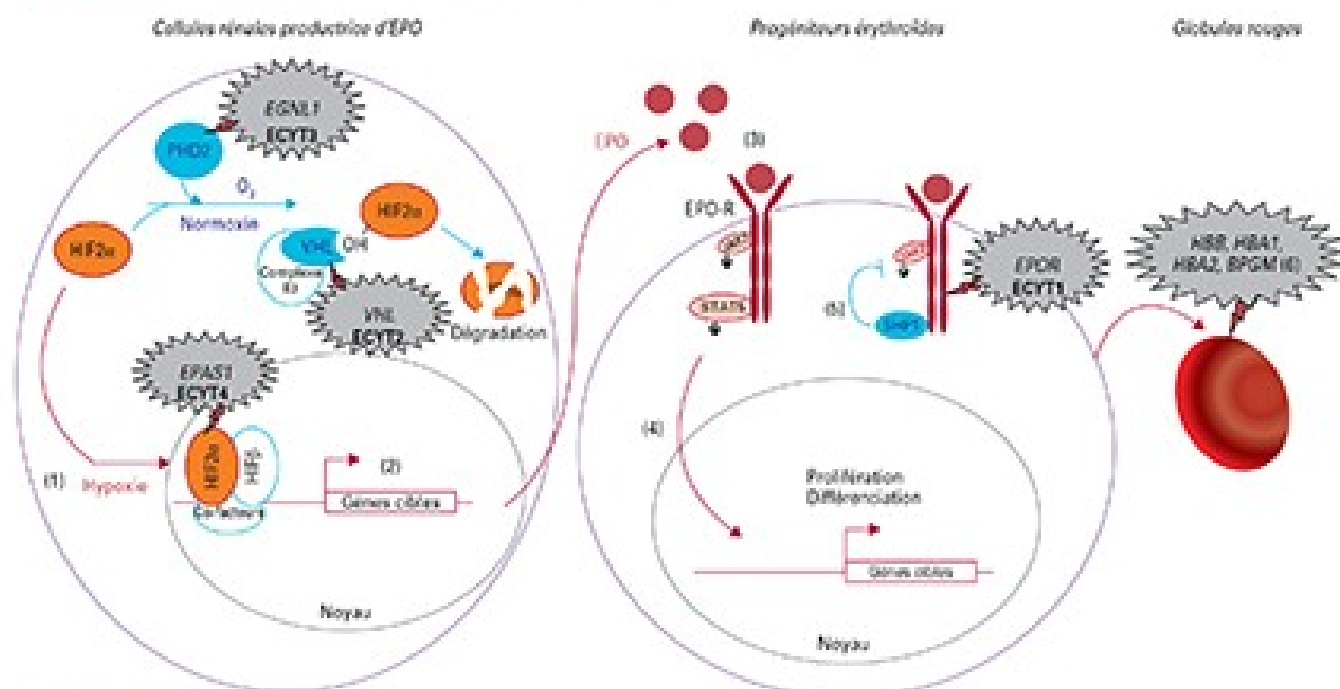
### Signes cutanés

Le rash typique comporte des petites macules ou maculopapules, de couleur rose saumon, non prurigineuses, de quelques millimètres de diamètre avec une bordure légèrement irrégulière, parfois entourées d'une auréole de peau saine plus pâle (Figure S03-P01-C20-3). Elle siège le plus souvent à la racine des membres et sur le tronc. Son caractère typiquement fugace, maximal lors des pics fébriles, disparaissant sans séquelle pendant les périodes d'apyrexie, constitue un élément d'orientation en faveur du diagnostic de maladie de Still de l'adulte [18]. L'histologie est non spécifique.

L'existence d'un purpura ou d'écchymoses doit faire discuter une complication telle qu'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un purpura thrombotique thrombocytopenique (syndrome de Moschowitz) ou un syndrome d'activation macrophagique.



Figure S03-P01-C20-3 Érythème fugace de maladie de Still de l'adulte sur le bras.



**Figure S04-P03-C07-1** Voies de régulation de la production de globules rouges et anomalies conduisant à une érythrocytose. (1) Lorsque la concentration en oxygène diminue, la protéine HIF2 $\alpha$  est stabilisée. (2) HIF2 $\alpha$  forme un facteur de transcription actif et induit la synthèse de nombreux gènes, dont l'érythropoïétine (EPO), dans les fibroblastes interstitiels du rein. (3) L'EPO va ensuite stimuler la prolifération des cellules souches précursseuses des hématies au niveau de la moelle osseuse. L'EPO se fixe à son récepteur EPO-R à la surface des cellules érythroïdes et entraîne une cascade de phosphorylation. La protéine JAK2 (tyrosine kinase) est autophosphorylée et phosphoryle à son tour les tyrosines situées dans la région cytoplasmique du récepteur de l'EPO. Ces tyrosines agissent comme un point d'ancrage pour de nombreuses protéines régulatrices positives, comme la protéine STAT3 (signal transducer and activator of transcription factor 3), la sous-unité régulatrice du phosphatidylinositol 3-kinase et la tyrosine kinase Lyn. (4) Suite à sa fixation à EPO-R phosphorylé, STAT3 s'homodimérise et subit une translocation dans le noyau où elle va entraîner la transcription de nombreux gènes impliqués dans la prolifération des précurseurs érythroïdes et la production de globules rouges. (5) Les tyrosines phosphorylées du domaine C-terminal du récepteur de l'EPO servent également de point d'ancrage à des protéines inhibitrices du signal : SHP1 (Src homology region 2 domain-containing phosphatase 1), CIS (cytokine inducible Src homology 2 containing protein) ou SOCS (suppressors of cytokine signaling). Environ 30 minutes après la fixation de l'EPO, la protéine SHP1 est recrutée au niveau du récepteur et déphosphoryle celui-ci ainsi que JAK2. Le récepteur est ensuite ubiquitiné puis dégradé dans le protéasome. (6) Les mutations engendrant une hyperaffinité de l'hémoglobine pour l'oxygène sont celles qui altèrent la structure de l'hémoglobine (HBB, HBA1, HBA2) et celles qui diminuent la production de 2,3-phosphoglycolate (BPGM). Des mutations germinales dans les gènes codant certains acteurs de ces voies de signalisation sont responsables d'érythrocytoses familiales (ECYT). Les gènes dont les mutations sont responsables de polyglobulies congénitales figurent dans les zones grisées (voir texte).

gène. Le 2,3-DPG est un produit généré dans le globule rouge en parallèle à la glycolyse anaérobie (duane de Laebering-Rapoport). Il interagit avec la sous-unité  $\beta$  de globine, ce qui entraîne une modification allosterique et une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et ainsi une augmentation de la libération d'oxygène au niveau des tissus. Les mutations dans le gène *BPGM* sont très rares avec seulement trois variantes décrites. Ces mutations sont de type « perte de fonction » (mutations *loss sens*). Elles entraînent une synthèse réduite de 2,3-DPG et une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

### Anomalies dans la voie de régulation de l'hypoxie

#### Voie de régulation de l'hypoxie (voir Figure S04-P03-C07-1)

L'acteur majeur de l'adaptation à la diminution de la concentration en oxygène (hypoxie) est le facteur de transcription HIF (*hypoxia inducible factor*). Il s'agit d'un facteur de transcription hétérodimérique ( $\alpha/\beta$ ) dont la sous-unité  $\beta$  (HIF1 $\beta$ /ARNT) est exprimée de façon constitutive et la sous-unité  $\alpha$  (HIF1 $\alpha$  ou HIF2 $\alpha$ ) est étroitement régulée, principalement par des modifications post-traductionnelles. En présence d'oxygène, la sous-unité  $\alpha$  de HIF est hydroxylée par des dioxygénases : les prolyl-hydroxylases (PHD1, 2 et 3) et l'asparagine-hydroxylase FIH (*factor inhibiting HIF*). Les prolyl-hydroxylases contrôlent l'hydroxylation de deux résidus proline de HIF $\alpha$  qui permettent la fixation de la protéine

VHL (von Hippel-Lindau). VHL est la sous-unité de reconnaissance du substrat d'un complexe multiprotéique ubiquitine ligase E3 qui, par ubiquitination, entraîne la dégradation de HIF $\alpha$  dans le protéasome. En présence d'oxygène, HIF $\alpha$  est donc dégradé via l'action intracatalytique des protéines PHD et VHL. Dans la famille des prolyl-hydroxylases, PHD2 joue un rôle prépondérant dans la régulation de l'expression de HIF1 $\alpha$ . La dioxygénase FIH hydroxyle une asparagine de HIF $\alpha$  qui inhibe la fixation du co-activateur p300/CBP. En l'absence d'oxygène, les activités hydroxylases sont inhibées et la sous-unité HIF $\alpha$  est stabilisée et capable de fixer HIF1 $\beta$  dans le noyau. Le facteur de transcription HIF actif induit alors la transcription de gènes qui possèdent une séquence consensus *hypoxia response element* (HRE). On estime à plus de 200 le nombre de gènes régulés par HIF sachant que ceux-ci diffèrent selon la sous-unité  $\alpha$  qui compose le facteur et selon le type cellulaire. Les gènes cibles de HIF jouent un rôle dans de multiples processus biologiques comme l'érythropoïèse (l'EPO a été le premier gène cible décrit), l'angiogenèse, le métabolisme du glucose, la survie cellulaire, l'autophagie, etc.

#### Mutations dans le gène VHL (ECYT) (voir Figure S04-P03-C07-1)

Le gène suppresseur de tumeur *VHL* (OMIM 608537) est situé au locus 3p25.3. Des mutations germinales hétérozygotes du gène *VHL*