

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE EN RELATION AVEC UNE HÉPATITE B

G. DEMOLIN (1), J. DELWAIDE (2), M. VAN SEVEREN (3), H. DEMOLIN (3), G. CORNET (4), J. BELAICHE (5)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un patient de 66 ans hospitalisé dans un contexte d'altération de l'état général, amaigrissement, fièvre hectique avec frissons et chez qui est diagnostiquée une périartérite noueuse sur hépatite B en phase répliquative. Au travers de l'histoire clinique de ce patient, nous discuterons de l'étiologie, de la physiopathologie, de la clinique et de la sanction thérapeutique associant corticoïdes, interféron alpha et échanges plasmatiques, de la périartérite noueuse associée à l'infection virale B.

INTRODUCTION

Si la périartérite noueuse (PAN) est décrite pour la première fois en 1868 par Kussmaul et Maier, il faut attendre 1970 pour que l'association de la PAN et de l'hépatite B soit établie (1). La prévalence de l'hépatite B au cours de la PAN est élevée; elle atteignait 36,9 % en 1970, et 39 % en 1985 (2). Même si on assiste aujourd'hui à une diminution de la prévalence de cette étiologie (entre 1990 et 1995, l'association avec le virus B ne représentait plus que 7 % des cas de PAN), l'infection par le virus B demeure toutefois plus fréquente dans ce groupe que dans la population générale. Le virus de l'hépatite B (VHB) est directement incriminé dans la physiopathologie de certaines PAN et de nombreux travaux ont démontré le rôle des complexes antigènes-anticorps en insistant tout particulièrement sur celui des complexes AgHBs-AcHBs (3, 4). Il persiste cependant de nombreuses inconnues, concernant notamment le rôle possible d'autres complexes immuns (Ag Hbe-Ac Hbe) (5).

Si cliniquement, biologiquement et histologiquement, il est souvent impossible d'individualiser une entité particulière de PAN rattachée au virus de l'hépatite B (VHB), c'est principalement au niveau du pronostic à long terme et des attitudes thérapeutiques qu'une distinction doit être faite entre ce groupe et celui de PAN non liée au virus B.

CAS CLINIQUE

M. L.S., âgé de 66 ans, est hospitalisé en août 1997 pour une exploration d'altération de l'état général, d'asthénie, de perte pondérale (± 4 kg), de fièvre hectique avec frissons et d'arthralgie

(1) Assistant en Médecine interne, (2) Chef de Clinique Adjoint (5) Professeur, Université de Liège, Service de Gastro-entérologie.

(3) Gastro-entérologue, (4) Néphrologue, CHPT Verriers.

POLYARTERITIS NODOSA RELATED TO HEPATITIS B VIRUS INFECTION

SUMMARY : A 66-year-old man was hospitalized for asthenia, weight loss, fever and chills. A polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus infection in a replicative phase was diagnosed. Etiology, physiopathology, and clinical characteristics of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa will be reviewed, as well as the effectiveness of therapy combining corticosteroids, interferon alpha and plasma exchanges.

KEYWORDS : Polyarteritis - Hepatitis B virus - Interferon - Plasma exchanges

de la cheville droite. Ce tableau évoluait depuis 2 à 3 semaines. On relevait au niveau des antécédents personnels, une dépression nerveuse en 1975, une résection endoscopique de prostate en 1994 et une infection pulmonaire à chlamydia en 1996. On notait également un important tabagisme antérieur. Les antécédents familiaux étaient essentiellement cardio-vasculaires avec les décès du père et du frère par infarctus myocardique. Le traitement se limitait à du Seroxat®.

A l'admission, le patient était pyrétique à 38,5°, avec une pression artérielle à 140/90 mmHg et une fréquence cardiaque à 80/min. L'examen clinique était sans particularité si ce n'est une inflammation de la cheville droite. La biologie montrait un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 80 mm/h, un fibrinogène à 7,9 g/l, une CRP à 4,7 mg % et des globules blancs à 11.700/mm³ avec 87 % de neutrophiles. La fonction rénale et les tests hépatiques étaient normaux.

L'analyse d'urines et les hémocultures étaient négatives; il en était de même de l'exploration échographique de l'abdomen.

A la radiographie du thorax, on notait la présence de séquelles de broncho-pneumonie basale droite et de calcifications pleurales droites. Le scanner thoracique, la fibroscopie et la recherche de BK s'avéraient eux aussi négatifs. Il en allait de même des anticorps anti-tissus et des marqueurs tumoraux.

Après quelques jours d'hospitalisation, le patient se plaignit de troubles de la marche avec un net steppage à droite et d'un déficit de force musculaire aux membres supérieurs affectant préférentiellement les mains. L'examen neurologique montrait une discrète amyotrophie de l'éminence thénar et du premier interosseux droit, une parésie des muscles d'innervation cubitale de la main droite (interosseux et muscles hypothénariens) et plus modérément de

la main gauche, ainsi qu'une paralysie des muscles releveurs du pied droit et de l'extenseur des orteils. L'électromyogramme confirmera l'atteinte des deux nerfs cubitiaux et du sciatique poplité externe droit.

Parallèlement, une batterie de sérologies virales, demandée dans un contexte familial (une hépatite B aiguë s'est déclarée chez l'épouse après quelques jours d'hospitalisation du patient), permit la découverte d'une hépatite B en phase répliquative : antigènes HBs et antigènes Hbe positifs, anticorps anti-HBc IgM positifs et DNA viral à 136 pg/ml.

Devant un tableau devenu suggestif d'une maladie systémique, le patient subit une biopsie musculaire de la jambe droite et une biopsie de l'artère temporale. La première montra une artériolite focale à un stade fibro-inflammatoire cicatriciel, la seconde une artérite nécrosante en voie d'organisation compatible avec une PAN.

En accord avec les critères de l'American College of Rheumatology (6), un diagnostic de PAN HBs + fut posé (tableau I).

TABLEAU I. PÉRIARTHRITE : DIAGNOSTIC. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (1990). PRÉSENCE DE 3 DES CRITÈRES SUIVANTS

Marqueurs de l'hépatite B
Perte de > 4 kg
<i>Livedo reticularis</i>
Douleurs testiculaires
Myalgies
Mono- ou polyneuropathie
Insuffisance rénale
Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre : nécrose fibrinoïde, polynucléaires dans la paroi
Artériographie : anévrisme ou occlusion d'artères viscérales

Le traitement habituel de la PAN comprenant corticoïdes et immunosuppresseurs au long cours fut écarté et un traitement associant corticoïdes (administration brève), interféron et échanges plasmatiques fut retenu. Il fut décidé de proposer au patient, d'une part une corticothérapie à raison de 1 mg/kg/j de prednisolone pendant 7 jours avec ensuite décroissance rapide des doses pour aboutir au sevrage, d'autre part, en chevauchement de 3 jours avec la corticothérapie, de l'interféron alpha-2b administré à raison de 3.000.000 d'U 3x/sem. Enfin, dès le début de la corticothérapie, on entama des échanges plasmatiques à raison de 4 séances/sem, pendant 3 semaines pour ensuite passer à 3 séances/sem, 2 séances/sem et 1 séance/sem jusqu'à l'arrêt.

L'évolution fut, dès le départ, très favorable. En quelques jours, la fièvre disparut, l'asthénie régressa nettement et le patient reprit du poids. Le syndrome inflammatoire disparut. Par contre, à la clinique comme à l'EMG, l'atteinte du scia-

tique poplité externe droit et des 2 nerfs cubitiaux tendit à s'aggraver (aggravation transitoire jusqu'à une phase de stabilisation).

La tolérance au traitement fut excellente; les plaintes neurologiques du patient, se limitant à quelques crampes et paresthésies nocturnes, furent soulagées par les plasmaphèreses, mais eurent tendance à réaugmenter d'une séance à l'autre. D'un point de vue virologique, le suivi effectué tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois, puis espacé à 1 fois par mois, montra pendant les 6 premiers mois une hépatite B toujours en phase répliquative (Ag Hbs positif, Ag HBe positif et Ac anti Hbe négatifs); après 8 mois, on nota une diminution nette de la concentration plasmatique de l'Ag Hbe, l'apparition d'un faible taux d'Ac HBe et une disparition du DNA viral.

Enfin, après une accentuation momentanée de la dose d'interféron alpha à 5.000.000 d'unités par jour pendant 1 mois, au 10^{ème} mois on assista à la séroconversion S : négativation de l'Ag HBs et apparition d'un taux significatif d'anticorps Hbs. Au 10^{ème} mois, le traitement par interféron fut donc interrompu et le patient considéré comme totalement guéri.

DISCUSSION

La PAN est une vascularite systémique évoluant par poussées, et caractérisée par la présence d'une angéite nécrosante des artérolites de moyen calibre (6).

L'altération de l'état général, l'amaigrissement massif et la fièvre sont les caractéristiques des 2/3 des PAN. Ces manifestations sont précoces et inaugurent la maladie dans la plupart des cas (6). Lorsque ces symptômes sont isolés, le diagnostic de PAN ne peut être établi et il faut attendre l'apparition des manifestations systémiques pour rapporter les éléments du syndrome général à sa cause. L'orientation diagnostique se fait donc lorsqu'apparaissent l'atteinte cardiovasculaire (23 %), rénale (19 %), abdominale (31 %), ou autre et plus fréquemment les symptômes de multinévrite (67 %), les arthralgies (44 %) et les myalgies (53 %).

L'électromyographie, pratiquée à ce stade, permet d'orienter les prélèvements biopsiques qui restent, en définitive, l'examen essentiel sur lequel repose le diagnostic (2).

Actuellement, on estime que la PAN est la conséquence d'une infection par le virus de l'hépatite B dans ± 10 % des cas. Elle touche les sujets de tous âges, mais survient dans un groupe plus âgé que les PAN HBs- (54 ans ± 15

contre 35 ans \pm 18). L'HBs est découvert fortuitement à l'occasion de la PAN dans la plupart des cas; les PAN apparaissant au décours d'hépatite ou de cirrhose connues sont exceptionnelles. Cliniquement, il n'y a pas d'entité particulière rattachée au virus de l'hépatite B. On constate cependant une plus grande fréquence des multinévrites, de l'orchite et des manifestations digestives (douleurs abdominales, hémorragie, perforation) dans le groupe VHB+ alors que l'atteinte pulmonaire (asthme,...) est plus fréquente lorsque l'VHB est absent (2, 5, 7, 8).

Sur base de la mise en évidence d'antigènes HBs au sein de complexes immuns circulants, différentes études ont suggéré que ceux-ci joueraient un rôle important dans la physiopathologie des lésions de vascularite (3, 4, 9-11). L'hypothèse est la suivante : le passage de complexes immuns en excès d'antigène dans la paroi vasculaire à la faveur d'une augmentation locale de la perméabilité, de cause variable, entraîne le dépôt de ceux-ci le long de la membrane basale et l'activation du complément. L'afflux local de polynucléaires, provoqué par le pouvoir chimiotactique de certaines fractions du complément, et la libération locale de leurs enzymes lysosomiales aboutit à la nécrose de la paroi vasculaire. Cette hypothèse classique n'a cependant jamais été démontrée de façon formelle. Il est possible qu'interviennent également l'immunité cellulaire ou encore la fixation d'anticorps *in situ* sur des antigènes plantés (11).

Le taux de survie à un an du groupe HBs+ (70 %) est sensiblement inférieur à celui du groupe HBS- (85 %) (12). Cette mortalité supérieure est due aux complications plus fréquentes de la maladie : perforations intestinales et saignements digestifs. Mais c'est au niveau de la survie à long terme que la différence se marque plus nettement, et ce pour deux raisons. La première, c'est le pourcentage plus élevé de récurrences : en l'absence de séroconversion, le maintien des conditions étiopathogéniques favorise en effet la réapparition de la symptomatologie. La seconde n'est pas liée à la PAN elle-même mais à l'hépatite B et au traitement. Car si l'administration de corticoïdes a initialement un effet bénéfique sur les lésions inflammatoires vasculaires, elle a également pour conséquence de pérenniser l'infection par le VHB et donc l'hépatopathie. L'évolution de la PAN et de l'infection par le VHB sont alors dissociées avec une guérison de la vascularite mais l'apparition d'une hépatite B chronique (13, 14, 15). En effet, l'immunosuppression induite par la corticothérapie augmente la réplication virale,

empêche la séroconversion, favorise le passage à la chronicité et la progression vers une cirrhose elle-même pouvant être compliquée d'un hépatocarcinome (12, 16, 17).

Ces réflexions physiopathologiques ont conduit, au début des années 90, à proposer un nouveau traitement étiopathogénique de la PAN HBs + et à reléguer corticoïdes et immunosuppresseurs au traitement de seconde intention (13, 14, 18).

En cas de périartérite systémique dont le diagnostic peut être considéré comme certain sur les critères de l'American College of Rheumatology et en présence de l'Ag HBs, de l'Ag Hbe et d'une réplication virale, le patient doit être traité par une courte corticothérapie, des échanges plasmatiques intensifs et de l'interféron alpha-2b. Les corticoïdes sont administrés à raison de 1 mg/kg/j de prednisolone pendant 7 jours, la posologie étant ensuite diminuée de moitié tous les jours jusqu'à arrêt complet. Le but est de lutter contre l'inflammation, constamment retrouvée, et de rapidement contrôler les manifestations les plus sévères de la PAN. Elle permet ensuite par sa brièveté un rapide relais thérapeutique plus adapté à la pathogénie de la maladie (traitement antiviral). Les échanges plasmatiques proposés pour épurer les complexes immuns circulants, sont entrepris dès le début à raison de 3 à 4 séances par semaine les 3 premières semaines; les séances sont ensuite espacées. Elles ne seront arrêtées qu'en cas de guérison complète de la PAN ou si la séroconversion est obtenue durant leur décours pour ne pas épurer les anticorps récemment apparus. L'interféron alpha, agent antiviral administré pour induire la séroconversion, est prescrit en chevauchement de trois jours avec les corticoïdes à la dose de 3.000.000 d'unités par jour, en sous-cutané, 3 fois par semaine. Il est donné jusqu'à la séroconversion ou, si celle-ci n'est pas obtenue, pendant 6 mois éventuellement renouvelables.

CONCLUSION

La PAN HBs + nécessite une autre approche thérapeutique que la PAN HBs - et ce en raison de la fréquente apparition dans le décours de la maladie d'une hépatite B chronique, favorisée par le traitement immunosuppresseur. Cirrhose et hépatocarcinome modifient alors le pronostic à long terme de cette pathologie. C'est pourquoi le traitement étiopathogénique associant corticoïdes, échanges plasmatiques et interféron alpha-2b doit être administré en première intention aux patients présentant une PAN HBs +.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C, et al.— Association between polyarteritis nodosa and Australia antigen. *Lancet*, 1970, II, 1149-50.
2. Guillevin L.— Périartérite noueuse liée au virus de l'hépatite B. *Rev Prat*, 1989, **39**, 2041-46.
3. Michalak T.— Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. A study of seven necropsy cases. *Am J Pathol*, 1978, **90**, 619.
4. Trepo C, Zuckerman AJ, Bird RC, et al.— The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol*, 1974, **27**, 863-86.
5. Trepo C.— Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse. *Gastroentérol Clin Biol*, 1989, **13**, 117-19.
6. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA.— The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*, 1990, **33**, 1088-93.
7. McMahon, Heyward WL, Templin, et al.— Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan eskimos : clinical and epidemiologic features and long-term follow up. *Hepatology*, 1989, **9**, 97-101.
8. Sergent JS, Lockshin MD, Christian CL, et al.— Vasculitis with hepatitis B antigenemia : long-term observations in nine patients. *Medecine*, 1976, **55**, 1-18.
9. Savage COS, Ny N.— The etiology and pathogenesis of major systemic vasculitis. *Postgrad Med J*, 1986, **62**, 627-36.
10. Shusreman N, London WT.— Hepatitis B and immune complex disease. *N Engl J Med*, 1984, **310**, 43-6
11. Rossert J, Jacquot C, Druet P.— Les angéites nécrosantes sont-elles des maladies dues au dépôt de complexes immuns circulants. *Rev Prat*, 1989, **39**, 2024
12. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al.— Long-term follow-up after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparaison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchanges. A prospective randomized trial of 78 patients. *J Rheumatol*, 1991, **18**, 567-74
13. Guillevin L, Lhote F, Leon A, et al.— Hepatitis B Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 289-98.
14. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, et al.— Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis*, 1994, **53**, 334-7.
15. Lam KC, Lai LC, Trepo C, et al.— Deleterious effects of prednisolone in HBs Ag-positive chronic hepatitis. *N Engl J Med*, 1981, **304**, 380-6.
16. Ouzan D, Trepo C.— Etude de la réplication virale et des manifestations hépatiques dans sept cas de périartérite noueuse associée au virus de l'hépatite B. *Gastroentérol Clin Biol*, 1986, **10**, 53-56.
17. Le Thi Huong Du, De Gennes C, Guillevin L, et al.— Foie et périartérite noueuse. *Gastroentérol Clin Biol*, 1989, **13**, 141-44.
18. Sonntag KC, Schwarz-Eywill M, Hunstein W.— Is interferon alpha a therapy for hepatitis B associated polyarteritis nodosa ? *Brit J Rheum*, 1994, **35**, 485-6.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J. Delwaide, Service de Gastro-entérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.