

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

GUÉRISON D'UN CAS DE PAN AVEC Ag Hbs POSITIF SOUS IMMUNOSUPPRESSEURS ET ANTIVIRAUX

A propos d'un cas

Jacques CHOUCAIR¹, Georges HAJJ¹, Ghada ABI KARAM²

Choucair J, Hajj G, Abi Karam G. Guérison d'un cas de PAN avec Ag Hbs positif sous immunosuppresseurs et antiviraux : A propos d'un cas. *J Med Liban* 2007 ; 55 (1) : 50-52.

Choucair J, Hajj G, Abi Karam G. A case of PAN with positive Hbs Ag cured by immunosuppressive and antiviral therapies : A case report. *J Med Liban* 2007 ; 55 (1) : 50-52.

RÉSUMÉ : La périartérite noueuse (PAN) décrite par Kussmaul et Maier en 1866 est une vasculite nécrosante multisystémique des vaisseaux de petits et moyens calibres. La présence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag Hbs) dans environ 30% des PAN ainsi que de complexes immuns faits d'immunoglobulines et d'Ag Hbs suggère le rôle du phénomène immunologique et viral dans cette affection. Le mauvais pronostic a été amélioré par le traitement par les corticoïdes couplés aux immunosuppresseurs et la plasmaphérese.

On rapporte le cas d'un patient atteint de PAN avec une atteinte du système nerveux central et périphérique ainsi qu'une atteinte rénale et cardiaque associée à une hépatite B active, qui a répondu complètement aux corticoïdes, bolus de cyclophosphamide et lamivudine sans plasmaphérese.

ABSTRACT : Polyarteritis nodosa (PAN) first described by Kussmaul and Maier in 1866, is a multisystem necrotizing vasculitis of small and middle-sized muscular arteries. The presence of hepatitis B antigenemia (Hbs Ag) in approximately 30% of patients with PAN as well as immune complexes of Hbs Ag-Immunoglobulins and complement in the blood vessel walls strongly suggest the role of immunologic phenomena. The extremely poor prognosis of classic PAN has been modified by corticosteroid treatment with boluses of cyclophosphamide, and plasmapheresis.

We report a case of PAN with renal, cardiac, central and peripheral nervous system involvement associated with active hepatitis B that got a total remission with corticosteroids, lamivudine and boluses of cyclophosphamide without plasmapheresis.

INTRODUCTION

La périartérite noueuse (PAN) est une vasculite systémique nécrosante qui touche les vaisseaux de moyen calibre. La forme liée à l'hépatite B soulève l'hypothèse d'une étiologie virale [1-2]. Dans ce cas, la PAN apparaît 6 à 12 mois après l'hépatite B qui passe souvent inaperçue [1-3]. Des complexes immuns (CXI) se déposant dans l'endothélium et en sous-endothélial seraient la cause de la vasculite [3]. La fréquence de la PAN liée à l'hépatite B est en diminution suite aux campagnes de vaccination et de précaution contre l'hépatite B [2, 4]. Cette entité pathologique est d'installation aiguë et se manifeste comme une PAN typique. Actuellement, son traitement repose sur les corticoïdes et les antiviraux sans immunosuppresseurs [2].

OBSERVATION

Un homme de 40 ans se plaint depuis janvier 2003 d'arthrites isolées migratrices intéressant les grandes et petites articulations. Il a été traité par corticoïdes de façon

intermittente avec rechute des manifestations articulaires à l'arrêt du traitement.

En septembre 2003, il est admis en urgence pour convulsions avec paresthésies des quatre membres et douleur abdominale. A l'examen clinique, la motricité est de 2/5 en distal et 3/5 en proximal aux quatre membres, les réflexes ostéotendineux sont absents et une amyotrophie très sévère est notée.

Les examens paracliniques révèlent alors des leucocytes sanguins à 32000/mm³, une vitesse de sédimentation à 70 mm à la première heure, la protéine C réactive (CRP) à 177. Les anticorps antinucléaires sont à 1/100 et les anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) négatifs. L'Ag HBs est positif alors que les sérologies HIV et HCV sont négatives. L'Ag HBe est négatif. Les transaminases sont normales. La protéinurie de 24 heures est de 1,15 g, la créatininémie est de 110 µmol/l et la clairance de la créatinine de 52 ml/min.

L'électromyogramme montre une multinévrite axonale. La ponction lombaire ne montre pas d'hypercellularité ou de protéinorachie. Les explorations digestives, dont un scanner abdominal et une colonoscopie, sont normales. L'angio IRM abdominale révèle des artères normales. L'échographie cardiaque montre une fraction d'éjection (FE) à 50%. La biopsie cutanée n'est pas concluante.

Devant ce tableau clinique une périartérite noueuse (PAN) est suspectée et un traitement par des bolus men-

Services de ¹Maladies infectieuses et ²Rhumatologie, CHU Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.

Correspondance : *Docteur Jacques Choucair. Hôtel-Dieu de France. Rue Alfred Naccache. Achrafieh - Beyrouth. Liban.*

Email : *jacqueschoucair@hotmail.com*

Fax : +961 1 615 295 Tel. : +961 3 48 47 87

suels de 1 g de solumédrol avec 1 g de cyclophosphamide est débuté associé à une corticothérapie orale de 100 mg/j. L'hypertension artérielle est traitée par bisoprolol, captopril et spironolactone. Au 2^e bolus, les transaminases sont à deux fois la normale et l'Ag HBe se positive. Un traitement antiviral par lamivudine (3TC) à 100 mg/j est ajouté au protocole d'immunosuppression.

Après le 6^e bolus, le malade s'améliore avec une motricité à 3 ± 5 aux quatre membres, la FE cardiaque est à 65%, la fonction rénale est stabilisée. On continue la lamivudine car la séroconversion n'est pas encore obtenue, en plus de 10 mg/j de prednisone. Les antiviraux sont arrêtés après 6 mois avec une séroconversion de l'Ag HBe, sans séroconversion de l'Ag HBs. Le malade est alors envoyé en rééducation. Notons qu'en cours de traitement, le patient fut traité pour un tassement de la 5^e vertèbre lombaire et une phlébite de la jambe droite. Le suivi à un an et demi est excellent avec reprise complète de la force motrice et disparition de l'amyotrophie. Les fonctions cardiaque et rénale se sont normalisées. La corticothérapie a été diminuée progressivement et arrêtée à 18 mois. Le patient est actuellement sans traitement avec un examen physique normal et une vitesse de sédimentation (VS) à 6 mm.

DISCUSSION

Nous présentons un cas de PAN liée à l'hépatite B qui a bien répondu au traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs et antiviraux malgré la sévérité et la gravité de l'atteinte. Les manifestations cliniques de la PAN liée au virus de l'hépatite B ressemblent à celles de la PAN classique à la différence d'une fréquence élevée d'hypertension artérielle maligne, d'infarctus rénaux et d'orchidididymite [1]. Elle survient avant 40 ans et la séroconversion est associée à la guérison [2].

Le traitement de la PAN classique repose essentiellement sur la corticothérapie [1, 5]. Dans les cas réfractaires à la corticothérapie, et dans les cas de mauvais pronostic (*Five Factor Score* (FFS) $\geq 2/5$), on associe des immunosuppresseurs (IS) [6-7]. Le cyclophosphamide en 12 bolus mensuels [8] contrôle mieux la maladie et améliore la survie [9]. Le Methotrexate peut être utilisé, malgré l'absence d'études bien conduites. L'Azathioprine en première intention n'est pas préconisée dans la PAN sauf dans les cas peu sévères. Dans les cas réfractaires aux IS, la plasmaphérèse est le dernier recours, bien qu'elle n'ait pas montré un meilleur contrôle de la maladie [10]. Les immunoglobulines intraveineuses ne sont pas indiquées dans la PAN classique [11].

Dans les cas de PAN liés à l'hépatite B, le traitement par corticoïdes et IS a abouti à une évolution plus rapide vers l'hépatite chronique et la cirrhose [2]. En effet, ce traitement va causer une flambée de la réplication virale, ce qui amène non seulement à une évolution plus rapide de l'hépatite B, mais aussi à la production exagérée de CXI qui peut aboutir à l'aggravation de la PAN [3]. Pour cela, un protocole de traitement par corticoïdes pour

deux semaines suivis par la vidarabine avec la plasmaphérèse est essayé. Un meilleur contrôle de l'hépatite B est ainsi obtenu [12-13]. De plus un traitement de la PAN liée à l'hépatite B par l'INF γ associé à la plasmaphérèse sans corticoïdes ni IS est essayé. Un taux de séroconversion de 66% à 1 an est ainsi obtenu [14]. L'INF γ est considéré comme un traitement contrôlant non seulement l'hépatite B, mais aussi la PAN, puisque certains cas de rechute de la PAN répondaient bien à l'INF γ seul [15-16]. Enfin, avec l'introduction de la lamivudine, un dernier protocole, qui semble le plus efficace, est essayé [17] : corticoïdes pour 2 semaines (1 mg/kg/j avec un bolus de 15 mg/kg/j pour 1 à 3 jours si FFS ≥ 2) suivis par la lamivudine (100 mg/j pour maximum 6 mois) et la plasmaphérèse (3 fois/semaine pour 3 semaines, 2 fois/semaine pour 2 semaines, puis 1 fois/semaine pour maximum 2 à 3 mois) jusqu'à la séroconversion. Avec ce protocole, la corticothérapie initiale contrôle la PAN, puis la lamivudine diminue la réplication virale et la plasmaphérèse élimine les CXI. On a pu ainsi contrôler l'hépatite B avec un taux de séroconversion de 66% à 9 mois [17].

Notre patient avait une atteinte du système nerveux central et périphérique, ainsi qu'une atteinte rénale et cardiaque. Son FFS est ainsi à 3/5. La mortalité dans ce cas dépasse les 50% [6]. Cependant, le traitement par des bolus de corticoïdes a abouti à une rémission de la PAN, bien qu'une réplication virale de l'hépatite B ait été ainsi induite. Le traitement par lamivudine 100 mg/j, débutée après les 2 premières semaines de corticothérapie, a abouti à une séroconversion de l'Ag HBe en 6 mois. La plasmaphérèse n'a pas été faite pour des raisons financières.

RÉFÉRENCES

1. Guillevin L, Cohen P. Polyarteritis nodosa : clinical, prognostic and therapeutic features. *Ann Med Interne* (Paris) 2000 May ; 151 (3) : 184-92.
2. Guillevin L, Cohen P. Management of virus-induced systemic vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2002 Feb ; 4 (1) : 60-6.
3. Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus : A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine* (Baltimore) 1995 Sep ; 74 (5) : 238-53.
4. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000 : a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004 Feb 15; 51 (1) : 92-9.
5. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998 Dec ; 41 (12) : 2100-5.
6. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome : A prospective study in 342 patients. *Medicine* (Baltimore) 1996 Jan ; 75 (1) : 17-28.
7. Fortin PR, Larson MG, Watters AK, Yeaton CA, Choquette D, Esdaile JM. Prognostic factors in systemic

- necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group - a review of 45 cases. *J Rheumatol* 1995 Jan ; 22 (1) : 78-84.
8. Guillevin L, Cohen P, Mahr A et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors : a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003 Feb 15 ; 49 (1) : 93-100.
 9. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B, and the French Vasculitis Study Group. Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome : analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001 Mar ; 44 (3) : 666-75.
 10. Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis : A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995 Nov ; 38 (11) : 1638-45.
 11. Pyne D, Ehrenstein M, Morris V. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2002 ; 41 : 367-74.
 12. Guillevin L, Lhote F, Leon A, Fauvelle F, Vivitski L, Trepo C. 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 Feb ; 20 (2) : 289-98.
 13. Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus : A retrospective study of 66 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1992 ; 143 (Suppl 1) : 63-74.
 14. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon- and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 1994 May ; 53 (5) : 334-7.
 15. Sonntag KC, Schwarz-Eywill M, Hunstein W. Is interferon- a therapy for hepatitis B-associated polyarteritis nodosa ? *Br J Rheumatol* 1995 May ; 34 (5) : 486-7.
 16. Avsar E, Savas B, Tozun N, Ulusoy NB, Kalayci C. Successful treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon- as first-line therapy. *J Hepatol* 1998 Mar ; 28 (3) : 525-6.
 17. Guillevin L, Mahr A, Cohen P, Larroche C, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, Imbert B, Hausfater P, Roudier J, Bielefeld P, Petitjean P, Smadja D ; French Vasculitis Study Group. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2004 Jun 15 ; 51 (3) : 482-7.

شفاء حالة التهاب حول الشريان العقدي، مع ايجابية لمولد ضد التهاب الكبد ب كابتات المناعة ومضادات الفيروس - سيرة حالة

موجز: وصف الآفة كوسماول وماير عام ١٨٦٦. انها حالة التهاب عرقي نخر لعدة عروق صغيرة ومتوسطة جهازية. ان وجود مولد الضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B في ٣٠٪ من التهاب حول الشريان العقدي بالاضافة الى التعقيدات المناعية للغلوبولين المناعي ومولد الضد لالتهاب الكبد B توحى بدور مناعي وفيروسى لهذه الآفة. تحسن الانذار السييء بالمعالجة بالقشريات مع كابتات المناعة وفرز المصورة (بلازما). نأتى على سيرة حالة مريض مصاب بالتهاب حول الشريان العقدي واصابة الجهازين العصبيين المركزي والمحيطي مع اصابة كلوية وقلبية مشاركة والتهاب فعال للكبد B تجاوب تماما مع القشريات وبلعة كبيرة من سيكلوفوسفاميد ولاميفيدين بدون فرز البلازما.