

Identifier et traiter rapidement

Pied tombant et valeurs hépatiques élevées

Julie Rossier^a, médecin dipl.; Prof. Dr méd. Marten Trendelenburg^a; Prof. Dr méd. Thomas Daikeler^b; Prof. Dr méd. Michael Osthoff^a; Dr méd. Samuel Etienne^a

Universitätsspital Basel, Basel: ^a Klinik für Innere Medizin; ^b Klinik für Rheumatologie

Présentation du cas

Un patient de 42 ans, en bonne santé habituelle, a signalé des douleurs progressives depuis une semaine et une tuméfaction ni chaude ni rouge du pied gauche, sans notion de traumatisme ni d'effort inhabituel. Un traitement empirique à base de prednisolone, d'amoxicilline-acide clavulanique, de paracétamol et d'ibuprofène initié par le médecin de famille était resté sans effet, raison pour laquelle le patient s'est présenté à l'hôpital régional.

À l'examen clinique, le patient était en bon état général, sa pression artérielle était de 135/80 mm Hg, son pouls de 72/min et sa température corporelle de 36,5 °C. Une tuméfaction de la cheville et du dos du pied du côté gauche a été constatée. Les résultats de laboratoire figurent dans le tableau 1.

Question 1

Lequel des examens suivants réaliseriez-vous maintenant chez ce patient?

- a) Échographie du pied et de la cheville
- b) Échographie du foie
- c) Échographie Doppler des veines de la jambe gauche
- d) Sérologies pour l'hépatite B et C
- e) Tous les examens mentionnés ci-dessus

L'échographie n'a révélé aucun épanchement articulaire. L'articulation de la cheville supérieure a néanmoins été ponctionnée et le liquide articulaire a révélé un faible nombre de leucocytes, sans autres cellules. Des cristaux n'ont pas été détectés. Les cultures réalisées sont restées stériles. Une thrombose veineuse profonde a été exclue par échographie Doppler. L'échographie abdominale a montré un parenchyme hépatique sans particularité, avec des voies biliaires normales. La tomodensitométrie (TDM) a permis d'exclure une fracture de fatigue ou une fracture pathologique. L'imagerie par résonance magnétique, qui a dû être interrompue

prématurément en raison de la claustrophobie du patient, a révélé un œdème sous-cutané; aucun signe d'œdème de la moelle osseuse ou d'ostéomyélite, d'arthrite ou de syndrome douloureux régional complexe n'a été détecté.

Une infection articulaire ou une infection des tissus mous d'origine bactérienne ayant été jugée improbable, le traitement antibiotique a été interrompu. Il a été considéré que l'hépatopathie était potentiellement d'origine médicamenteuse toxique suite à la prise d'antalgiques et d'antibiotiques. Par conséquent, les

sérologies d'hépatite n'ont pas été effectuées et le traitement analgésique a été modifié au profit du métamizole et de l'oxycodone/naloxone. Le patient a refusé toute autre mesure et est rentré chez lui.

En raison de symptômes persistants, il s'est présenté dix jours plus tard à l'hôpital universitaire. Les signes vitaux étaient normaux. L'examen clinique a révélé une faiblesse des releveurs du pied et du gros orteil à gauche, avec une sensibilité préservée. L'examen neurologique était au demeurant sans

Tableau 1: Extrait des résultats de laboratoire lors de la présentation initiale

Analyse	Valeur lors de la présentation initiale	Plage de référence
Hémoglobine	136 g/l	140–180 g/l
Leucocytes	13 G/l	4–10 G/l
Thrombocytes	288 G/l	140–400 G/l
LDH	314 U/l	<248 U/l
ASAT	135 U/l	<50 U/l
ALAT	542 U/l	<50 U/l
γ-GT	154 U/l	8–66 U/l
Phosphatase alcaline	163 U/l	40–129 U/l
Bilirubine	6,8 μmol/l	<21 μmol/l
Créatinine	73 μmol/l	59–104 μmol/l
Créatine kinase	62 U/l	<190 U/l
CRP	79 mg/l	<10 mg/l
D-dimères	1,880 μg/l	0–399 μg/l
proBNP	206 pg/ml	0–300 pg/ml

Les valeurs en dehors de la norme chez notre patient sont marquées en gras.
LDH: lactate déshydrogénase; ASAT: aspartate aminotransférase; ALAT: alanine aminotransférase; γ-GT: gamma-glutamyltransférase; CRP: protéine C réactive; proBNP: précurseur inactif du peptide natriurétique de type B.

particularité. Les valeurs de laboratoire de routine et les valeurs hépatiques n'ont révélé aucun nouvel aspect. La créatinine sérique était normale, les analyses urinaires ont fait apparaître une microhématurie non-glomérulaire et une microalbuminurie.

Question 2

À quels diagnostics différentiels possibles songez-vous?

- Vascularite dans le cadre d'une hépatite B aiguë
- Lésion nerveuse locale non spécifique (par exemple due à des chaussures inadaptées) et hépatopathie d'origine médicamenteuse toxique
- Mononévrite dans le cadre d'une neuro-sarcoïdose
- Compression nerveuse due à une tumeur avec métastases hépatiques
- Toutes les possibilités mentionnées sont envisageables

Les analyses sérologiques ont à présent permis de diagnostiquer une infection aiguë par le virus de l'hépatite B (VHB) (tab. 2), avec des sérologies négatives pour l'hépatite C, l'hépatite D, la borréliose, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la syphilis. L'anamnèse n'a pas permis de déterminer clairement le mode de transmission de l'infection par le VHB. Cliniquement, une mononévrite essentiellement motrice a été suspectée, faisant envisager la présence d'une vascularite. Les analyses de laboratoire n'ont pas montré d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

L'association d'une mononévrite du nerf péronier gauche et d'une infection aiguë par le VHB faisait toutefois penser à une périartérite noueuse (PAN). Une neurosarcoïdose peut également se manifester par une mononévrite, mais l'association avec une hépatite B serait atypique. À l'anamnèse et à l'examen clinique, il n'y avait aucun signe de compression nerveuse locale. Des métastases hépatiques avaient déjà été exclues par l'imagerie.

Question 3

Quels examens effectuerez-vous à présent pour confirmer le diagnostic de suspicion?

- Électromyographie et biopsie nerveuse
- TDM de l'abdomen avec produit de contraste pour détecter/exclure des altérations vasculaires mésentériques ou des ischémies intestinales
- Électrocardiogramme et dosage des enzymes cardiaques dans le sang
- Biopsie cutanée
- Biopsie rénale

Tableau 2: Résultats des sérologies de l'hépatite B et des analyses de l'ADN du virus de l'hépatite B

Ag HBs	Réactif
Anti-HBs	Négatif
Anti-HBc total	Positif
IgM anti-HBc	Positif
Ag HBe	Positif
Anti-HBe	Négatif
ADN VHB	>170 millions UI/ml

HB: hépatite B; s: surface; Ag: antigène; c: core; Ig: immunoglobuline; e: excrétoire; VHB: virus de l'hépatite B; ADN: acide désoxyribonucléique.

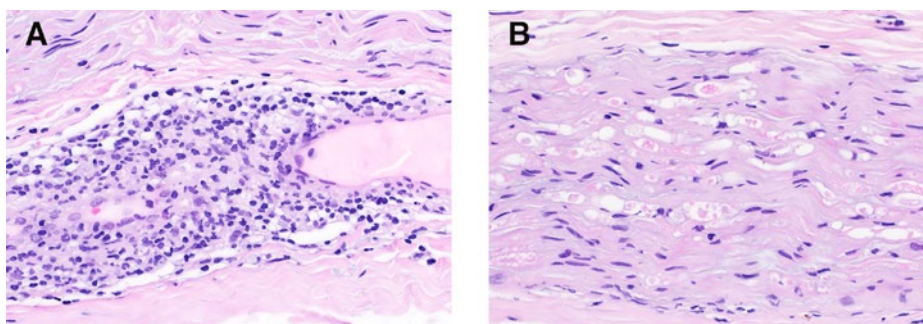


Figure 1: Biopsie nerveuse chez notre patient (coloration à l'hématoxyline-éosine, grossissement 40 fois; le marquage correspond à 20 µm): **A)** Un vaisseau sanguin avec un infiltrat inflammatoire et quelques débris nucléaires (nécroses) est représenté. **B)** On distingue les compartiments myéliniques (destruction axonale active suite aux troubles circulatoires).

Pour objectiver la parésie des releveurs du pied et de l'orteil du côté gauche, nous avons effectué une électromyographie du nerf péronier gauche. L'examen a révélé une atteinte axonale primaire. Une biopsie nerveuse a montré des signes de vascularite avec des destructions axonales (fig. 1).

L'ischémie mésentérique est une complication possible de la PAN. Chez notre patient, une TDM n'était toutefois pas indiquée en raison de l'absence de symptômes abdominaux.

Les ischémies ou infarctus du myocarde, qui peuvent être causés par une atteinte des vaisseaux coronaires, sont une complication rare de la PAN. Un électrocardiogramme de base peut donc être judicieux. Il a toutefois été décidé de ne pas procéder au dosage des enzymes cardiaques (troponine et créatine kinase [CK]-MB) dans le sang en raison de l'absence de symptômes thoraciques.

Les manifestations cutanées sont fréquentes dans la PAN. Une biopsie peut être très utile pour établir le diagnostic, mais en l'absence d'efflorescences, la probabilité diagnostique aurait été faible.

De même, une biopsie rénale n'a pas été réalisée en l'absence d'atteinte rénale évidente.

En 1990, l'«American College of Rheumatology» (ACR) a établi des critères qui aident à classer les patientes et patients susceptibles de présenter une PAN.

Question 4

Lequel des critères suivants n'est pas un critère de classification d'une PAN?

- Hypertension artérielle diastolique (>90 mm Hg)
- Glycémie à jeun élevée
- Perte de poids involontaire de >4 kg
- Douleurs musculaires ou diminution de la force
- Augmentation des paramètres de rétention rénale (créatinine ou urée)

Si au moins 3 des 10 critères sont remplis, la spécificité et la sensibilité pour la détection d'une PAN sont respectivement de 82% et 87%. Notre patient remplissait 4 des 10 critères (tab. 3). Il convient toutefois de noter que les critères ACR ne peuvent pas être utilisés

Quel est votre diagnostic?

Tableau 3: Critères ACR pour la PAN, d'après [8]

Perte de poids inexpliquée de >4 kg

Livedo reticularis

Douleurs testiculaires

Myalgies, faiblesse musculaire ou douleurs dans les jambes

Mononeuropathie ou polyneuropathie

Hypertension artérielle diastolique d'apparition nouvelle

Concentrations sanguines élevées de créatinine ou d'urée

Hépatite B

Altérations artériographiques typiques

Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre avec mise en évidence d'une infiltration de neutrophiles

Les critères présents chez notre patient sont marqués en gras.

ACR: American College of Rheumatology; PAN: périartérite noueuse.

comme critères diagnostiques et qu'il n'existe à ce jour aucun score diagnostique validé.

Question 5

Quel traitement initieriez-vous chez ce patient (plusieurs réponses possibles)?

- a) Corticothérapie à dose élevée (1 mg/kg/j)
- b) Ténofovir
- c) Cyclophosphamide
- d) Hydroxychloroquine
- e) Plasmaphérèse

Si la PAN est déclenchée par une maladie sous-jacente, cette dernière doit être traitée. Un traitement de l'hépatite B aiguë par ténofovir 245 mg/j a donc été instauré chez notre patient pour contrôler le virus.

Le traitement de la vascularite est choisi en fonction de la sévérité des manifestations de la PAN. Pour les formes légères, une corticothérapie à dose élevée est recommandée; en cas d'atteintes organiques sévères, il est recommandé d'administrer en plus un immunosuppresseur – en tenant compte de l'influence négative possible sur l'évolution de l'infection sous-jacente (par ex. hépatite B).

En plus du traitement antiviral, notre patient a reçu en premier lieu une corticothérapie à dose élevée. Cependant, une nouvelle atteinte nerveuse au niveau du pied controlatéral et de la main gauche est survenue sous ce traitement, de sorte que nous avons procédé à une escalade thérapeutique avec une corticothérapie d'attaque et une plasmaphérèse. L'évolution de la maladie a pu être stabilisée grâce à ce traitement. Le patient a pu sortir après 28 jours pour suivre une rééducation neurologique stationnaire. Lors d'un contrôle de suivi trois mois

plus tard, il a signalé une légère régression de la faiblesse des releveurs du pied.

Question 6

Quel facteur est associé à une mortalité accrue en cas de PAN?

- a) Atteinte cardiaque
- b) Atteinte gastro-intestinale
- c) Insuffisance rénale (créatinine >150 µmol/l)
- d) Âge >65 ans
- e) Tous les facteurs mentionnés

Discussion

La PAN (en anglais «polyarteritis nodosa») est une vascularite nécrosante systémique qui touche principalement les artères de moyen et petit calibre [1]. La «Chapel Hill Consensus Conference» (CHCC; 1994, révision 2012), qui a uniformisé la nomenclature des vascularites systémiques, décrit la PAN comme une «necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with ANCA» [2].

L'étiologie et la physiopathologie de la PAN restent indéterminées. Il est admis que le dépôt de certains complexes immuns dans les parois vasculaires joue un rôle dans la pathogenèse. L'infection par le VHB est un facteur déclenchant majeur de la PAN. Une hépatite C, une infection par le VIH ou certaines leucémies (leucémie à tricholeucocytes) peuvent également déclencher une PAN. Les altérations inflammatoires dans la paroi vasculaire entraînent un rétrécissement de la lumière et un état thrombogène, ce qui peut conduire à des hypoperfusions et à des infarctus dans les zones d'irrigation concer-

nées, mais aussi, typiquement, à la formation d'anévrismes [1, 3].

Comme un ou plusieurs organes peuvent être touchés, les manifestations de la PAN sont très hétérogènes. Souvent, les personnes atteintes se plaignent de symptômes généraux tels que fièvre, faiblesse, fatigue, perte de poids, douleurs articulaires ou douleurs musculaires. Les organes les plus fréquemment touchés sont la peau, le système nerveux périphérique, le tractus gastro-intestinal et les reins. L'atteinte cutanée peut notamment se manifester par un purpura ou un livedo reticularis. Les œdèmes sont également fréquents. L'atteinte neurologique se présente généralement sous la forme d'une mononévrite multiplex avec déficit fonctionnel moteur et sensoriel. Les symptômes gastro-intestinaux peuvent aller de l'angor abdominal à l'ischémie mésentérique avec perforation intestinale, en passant par les hémorragies gastro-intestinales. L'hypoperfusion ou l'infarctus du parenchyme rénal entraîne une diminution de la fonction rénale et, via l'activation du système rénine-angiotensine, une augmentation de la pression artérielle [1, 3, 4].

Il n'existe pas d'examen de laboratoire probant pour la PAN. Une forte réaction de phase aiguë est souvent observée [1, 3]. Le diagnostic est posé cliniquement et doit dans la mesure du possible être étayé par une biopsie. Le taux de détection des biopsies est le plus élevé lorsqu'elles sont effectuées sur des organes cliniquement atteints (env. 65–83% contre env. 33% pour les biopsies «à l'aveugle») [1, 3]. Lorsqu'une biopsie n'est pas possible, les caractéristiques angiographiques peuvent fournir des indications importantes sur la présence d'une PAN. Les observations typiques en cas de PAN sont des micro-anévrismes des artères rénales, hépatiques et mésentériques, souvent combinés à des sténoses. Les critères ACR décrits ci-dessus peuvent être utiles dans l'évaluation des patientes et patients avec une (possible) PAN. Un test ANCA négatif permet de distinguer la PAN des vascularites ANCA-positives [1, 3].

Sans traitement, la PAN a un mauvais pronostic, avec un taux de survie à cinq ans de 13% [3]. Selon une étude de 2005, le taux de survie global avec un traitement approprié est de 79% à sept ans [5].

Pour déterminer le traitement optimal de la PAN, il faut tenir compte de l'étendue des atteintes organiques. La sévérité de la PAN peut être évaluée à l'aide des critères pronostiques pour les vascularites nécrosantes systémiques «Five Factor Score» (FFS) du «French Vasculitis Study Group» (FVSG) [6, 7]. Les formes légères sont généralement traitées par corticoïdes seuls. Dans les formes graves de PAN, qui menacent le pronostic vital, il est recommandé d'administrer

de la méthylprednisolone par voie intraveineuse. En cas d'atteinte organique, un immunosuppresseur supplémentaire est également administré, typiquement le cyclophosphamide. Chez les personnes atteintes d'une PAN associée au VHB, il est recommandé d'associer une corticothérapie de courte durée, une plasmaphérèse (pour la clairance des complexes immuns) et un traitement antiviral [1, 7].

Conclusion

La PAN est une maladie rare. Elle peut être la première manifestation d'une infection aiguë par le VHB. En raison de son évolution potentiellement rapide et de ses conséquences dramatiques en l'absence de traitement, elle doit être identifiée et traitée rapidement. Le diagnostic est posé cliniquement et doit être étayé par une biopsie.

Réponses

Question 1: e. Question 2: a. Question 3: a.

Question 4: b. Question 5: a, b. Question 6: e.

Correspondance

Dr méd. Samuel Etienne
Klinik für Innere Medizin
Universitätsklinik Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
samuel.etienne[at]usb.ch

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr méd. Jürgen Hench, chef de clinique en neuropathologie, Institut de génétique médicale et de pathologie, Hôpital universitaire de Bâle, pour la mise à disposition et le commentaire des images.

Disclosure statement

MT a déclaré avoir reçu la subvention de projet n° 320030_200423 du Fonds national suisse ainsi qu'un soutien pour la participation à des réunions et/ou des voyages par le biais d'un pool d'honoraires de la clinique de médecine interne de l'Hôpital universitaire de Bâle (sans lien avec le manuscrit). Il est également membre élu du Comité du European Complement Network (ECN), président élu de l'association de la

Swiss SLE Cohort Study et membre de la commission d'évaluation Postdoc.Mobility dans le domaine de la biologie et de la médecine du Fonds national suisse, division Carrières.

MO a déclaré avoir reçu des subventions du Fonds national suisse de la recherche scientifique et du Centre de recherche en pédiatrie Botnar, ainsi que des honoraires de consultant pour l'institut et des médicaments expérimentaux pour une étude initiée par l'investigateur de la part de la société Pharming Technologies B.V. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun.* 2014;48-49:84–9.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
- Merkel PA. Clinical manifestations and diagnosis of polyarteritis nodosa in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [consulté le 25.9.2022]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polyarteritis-nodosa-in-adults>
- Teichman JM, Mattrey RF, Demby AM, Schmidt JD. Polyarteritis nodosa presenting as acute orchitis: a case report and review of the literature. *J Urol.* 1993;149(5):1139–40.
- Bourgarit A, Toumelin PL, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Guern VL et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):323–30.
- Guillemin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19–27.
- Merkel PA. Treatment and prognosis of polyarteritis nodosa [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [consulté le 25.9.2022]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-polyarteritis-nodosa>
- Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1088–93.



Julie Rossier, médecin diplômée
Klinik für Innere Medizin,
Universitätsklinik Basel, Basel