# Rhumatismes inflammatoires et maladies systémiques

# Chapitre 1
# Maladie de Still de l'adulte

S. Ottaviani, L. Demaria

*Résumé*

La maladie de Still de l'adulte est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare, d'étiologie inconnue, ubiquitaire et touchant les jeunes adultes. L'incidence est estimée à 0,16 pour 100 000 personnes en France. La présentation est pléomorphe tant sur le plan clinique, l'évolution et la sévérité et aucun signe n'est pathognomonique de la maladie. Son diagnostic est le plus souvent retardé et posé après l'élimination d'un certain nombre de diagnostics différentiels. Quatre signes cardinaux peuvent être observés de manière inconstante : une fièvre hectique, un rash maculopapuleux évanescent, des arthralgies ou arthrites et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Plusieurs critères de classifications ont été établis, les plus couramment utilisés et validés étant ceux de Yamaguchi et ceux de Fautrel avec des sensibilités et spécificités supérieures à 90 %.

La physiopathologie de la maladie de Still est à ce jour encore incomplètement élucidée, celle-ci se situant au carrefour entre inflammasomopathie et syndrome d'activation lymphohistiocytaire. De nombreux acteurs cytokiniques, génétiques et immunologiques sont mis en jeu et permettent ainsi d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. L'évolution est le plus souvent favorable, mais certaines complications peuvent engager le pronostic vital, notamment les complications hématologiques (SAM, CIVD), viscérales (hépatiques) et fonctionnelles *via* les potentielles destructions articulaires. La prise en charge thérapeutique est globale et pluridisciplinaire, est toujours à l'étude à ce jour, et repose sur la corticothérapie à forte dose en traitement de référence et sur les biothérapies (anti-IL6, anti-IL1 et anti-TNF) visant la voie de l'inflammasome et autres voies cytokiniques impliquées dans la physiopathologie.

*L'actualité rhumatologique 2019*
© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare [16]. Son incidence est estimée à 0,16 à 0,4 pour 100 000 habitants avec une prévalence de 1 à 24 par million d'habitants [9, 27, 43]. Par définition, la MSA touche un patient âgé de plus de 16 ans [16]. Avant cet âge, on parlera de forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI). Après 16 ans, la MSA sera soit *de novo* soit fait suite à une FS-AJI. Elle touche autant les femmes que les hommes [16]. Elle atteint surtout les adultes jeunes entre 16 et 35 ans mais peut survenir à tout âge. On distingue classiquement les formes *chroniques* articulaires et les formes *systémiques* monocyclique ou polycyclique. Le diagnostic n'est pas toujours facile du fait de l'absence de marqueurs spécifiques. La prise en charge thérapeutique dépend des formes évolutives et récemment un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a été mis en ligne pour aider le praticien à prendre en charge ses patients (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_still_de_ladulte_vfinale_2.pdf).

## Diagnostic

La MSA est une pathologie polymorphe et hétérogène en termes de présentation clinique, d'évolution et de sévérité. Il n'existe pas de signe pathognomonique de la maladie et le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, ce qui le rend difficile et souvent retardé [11, 30]. Ainsi, le diagnostic de MSA et la prise en charge initiale reposent sur trois étapes. Premièrement, il faudra *reconnaître les signes évocateurs de la maladie*. Deuxièmement, en l'absence de marqueurs spécifiques de MSA, il faudra *éliminer les principaux diagnostics différentiels*. Enfin, la prise en charge initiale dépendra *d'éventuelles complications* de la maladie.

### Signes cliniques évocateurs de la maladie

La triade clinique caractéristique associe de manière inconstante [16, 18, 30] : une fièvre, un rash cutané, une atteinte articulaire (tableau 1.1).

La **fièvre**, retrouvée dans plus de 90 % des cas, précède souvent les autres manifestations cliniques et peut constituer le seul symptôme de la MSA [11, 18]. Elle est le plus souvent vespérale, les températures les plus élevées survenant en fin d'après-midi ou tôt le matin [18]

TABLEAU 1.1. **Principaux signes cliniques et biologiques de la maladie de Still de l'adulte et leur fréquence.**

| Signes cliniques | Fréquence des symptômes (%) |
|---|---|
| Fièvre ≥ 39 °C | 82–100 |
| Épisode dans l'enfance | 10–15 |
| Arthrites | 71–100 |
| Rash cutané | 77–100 |
| Pharyngite | 35–92 |

| | |
|---|---|
| Myalgies | 38–84 |
| Adénopathies/splénomégalie | 35–71 |
| Hépatomégalie | 21–44 |
| Pleurésie | 8–24 |
| Péricardite | 3–21 |
| Douleurs abdominales | 18–48 |
| **Signes biologiques** | **Fréquence des symptômes (%)** |
| hyperleucocytose ≥ 10 000 | 89–94 |
| PNN ≥ 80 % | 83–88 |
| Anémie ≤ 10 g/dl | 50–75 |
| Élévation transaminases | 53–76 |
| Hyper-ferritinémie ≥ 1 000 | 41 |
| Ferritine glycosylée < 20 % | 72–80 |

PNN : polynucléaires neutrophiles.

Elle est le plus souvent supérieure à 39 °C et s'accompagne fréquemment d'une altération de l'état général avec un amaigrissement parfois important [11]. Le bilan étiologique infectieux s'avère négatif et la sensibilité aux antibiotiques est nulle.

L'**éruption cutanée**, maculaire ou maculopapulaire de quelques millimètres de diamètre, contemporaine des pics fébriles et évanescente, est observée dans 83 % des cas. Elle est le plus souvent rose saumonée, touche le tronc et les segments proximaux des membres et s'accompagne parfois d'un prurit. Parfois, la présentation est pseudo-urticarienne (figure 1.1). L'histologie retrouve un infiltrat inflammatoire mixte atteignant les aires périvasculaires et sans modification épidermique [16, 18, 30].

L'**atteinte articulaire** correspond le plus souvent à des arthrites qu'à des arthralgies et est retrouvée dans 87 % des cas. L'atteinte est le plus souvent une polyarthrite (3/4 des cas), fixe, des grosses et moyennes articulations (genoux, chevilles et poignets) [16, 18, 30]. La ponction articulaire retrouve un liquide,

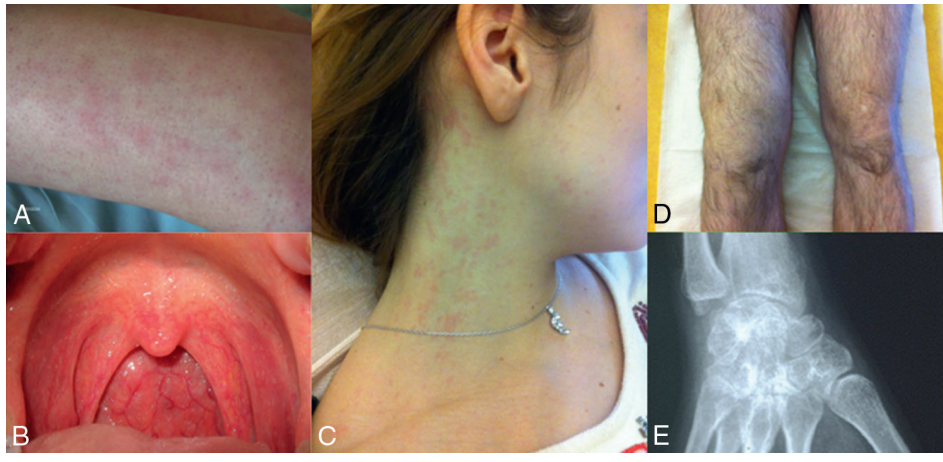


FIGURE 1.1. **Signes cliniques de la MSA.**
A. Rash cutané à type d'exanthème maculopapuleux. B. Pharyngite aseptique. C. Éruption cutanée pseudo-urticarienne. D. Arthrite du genou droit. E. Carpite fusionnante.

sans spécificité, inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles. La MSA a un potentiel destructeur et ankylosant et l'évolution vers une atteinte chronique destructrice polyarticulaire est possible [16, 18, 30]. Dans ce cas, la présence d'une carpite ou tarsite fusionnante isolée sera évocatrice [14]. L'atteinte prédominante sur la carpo-méta-carpienne est aussi classique.

D'**autres signes cliniques** peuvent être observés mais sont peu spécifiques (tableau 1.1). L'odynophagie est l'un des signes associés les plus fréquents. Même si elle peut faire évoquer une origine infectieuse, sa présence, en plus des signes précédemment cités, doit faire évoquer une MSA. Les autres signes sont résumés dans le tableau 1.1 et n'ont rien de spécifique. Certains sont associés aux complications de la MSA, comme les douleurs thoraciques ou abdominales.

## Signes biologiques évocateurs de la MSA

Aucun signe biologique n'est spécifique de MSA. Cependant, certains sont évocateurs, comme l'**hyperleucocytose** > 10 000 éléments, à prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN). On observe un **syndrome inflammatoire biologique** pouvant être très important, l'augmentation de la C-réactive protéine (CRP) étant quasi constante (tableau 1.1). Une élévation des transaminases est notée chez près d'un patient sur deux. Un des marqueurs biologiques les plus intéressants est l'augmentation de la ferritine. Comme le syndrome d'activation macrophagique (SAM), le choc septique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, la MSA fait partie des causes de syndrome hyperferritinémique [36]. L'**hyperferritinémie** est inhabituellement haute par rapport à ce que l'on attendrait d'un syndrome inflammatoire d'une autre origine. Le seuil de 4 x N (> 1 000 µg/l) est souvent retenu, mais des valeurs supérieures à 4 000 seraient plus évocatrices [29]. Un taux > 1 000 n'est retrouvé que chez 67 % des patients et serait spécifique à 85 % [29]. Cette hyper-ferritinémie s'associe volontiers à une **baisse de la fraction glycosylée de la ferritine < 20 %** (taux normal 60 à 80 %). Cette baisse de la ferritine glycosylée fait d'ailleurs partie des critères de classification de Fautrel [12].

Les autres examens biologiques sont surtout utiles pour éliminer un diagnostic différentiel ou rechercher d'éventuelles complications. Ainsi, les hémocultures seront négatives ainsi que le bilan auto-immun.

## Critères de classification de la MSA

Beaucoup de critères de classification ont été proposés (tableau 1.2) mais les plus utilisés sont ceux de Fautrel *et al.* et ceux de Yamaguchi *et al.* [12, 46]. Les critères sont assez similaires avec tout de même quelques particularités. Dans ceux de Yamaguchi apparaît l'exclusion de diagnostics différentiels alors que ceux de Fautrel introduisent le dosage de la ferritine glycosylée.

# Éliminer les diagnostics différentiels

La MSA n'ayant pas de marqueur diagnostic spécifique, son diagnostic repose sur la présence d'un faisceau d'arguments clinico-biologiques décrits ci-dessus, mais aussi sur l'élimination de diagnostics différentiels [16, 18, 30] (tableau 1.3).

Tableau 1.2. **Principaux critères de classifications de MSA.**

| Yamaguchi *et al.* | Fautrel *et al.* |
|---|---|
| ***Critères majeurs*** | |
| 1. Fièvre ≥ 39 °C, depuis 1 semaine ou plus<br>2. Arthralgies depuis 2 semaines ou plus<br>3. Rash cutané typique : maculopapuleux, non prurigineux, rose saumon, concomitant des pics fébriles<br>4. Hyperleucocytose ≥ 10 000/mm$^3$ avec polynucléaires neutrophiles ≥ 80 % | 1. Pics fébriles ≥ 39 °C<br>2. Arthralgies ou arthrites<br>3. Érythème transitoire ou fugace<br>4. Pharyngite<br>5. Polynucléaires neutrophiles ≥ 80 %<br>6. Ferritine glycosylée ≤ 20 % |
| ***Critères mineurs*** | |
| 1. Pharyngite ou mal de gorge<br>2. Lymphadénopathie ou splénomégalie<br>3. Perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases)<br>4. Absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires | 1. Rash typique<br>2. Hyperleucocytose ≥ 10 000/mm$^3$ |
| ***Critères d'exclusion*** | |
| 1. Absence d'infection, notamment sepsis profond et infection liée à l'EBV<br>2. Absence de néoplasie, notamment de lymphome<br>3. Absence de maladie inflammatoire, notamment de périartérite noueuse | Aucun |
| Au moins 5 critères dont 2 critères majeurs et pas de critère d'exclusion | 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs |

EBV : Ebstein Barr virus.

Tableau 1.3. **Principaux diagnostics différentiels.**

| **Infections** |
|---|
| Bactériémie à pyogènes<br>Endocardite infectieuse<br>Infection profonde/occulte<br>Hépatites virales, VIH, parasitose abcédée<br>Maladie de Whipple |
| **Néoplasies** |
| Hémopathies<br>Lymphadénopathie angio-immunoblastique<br>Cancers solides<br>Syndromes myéloprolifératifs et paranéoplasiques |
| **Maladies systémiques** |
| Vascularite<br>Arthrite réactionnelle ou post-streptococcique<br>Maladies auto-inflammatoires : Sweet, TRAPS, FMF, Schnitzler<br>Connectivites (lupus, myosite) |

VIH : virus de l'immunodéficience acquise ; TRAPS : syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale.

En effet, la présence d'une fièvre peut en imposer pour une infection. La présence de signes cutanés associés peut faire évoquer une virose ou une connectivite type lupus. La présence de signes articulaires doit faire rechercher d'autres maladies inflammatoires comme les arthrites réactionnelles ou autres syndromes auto-inflammatoires. Enfin, certaines hémopathies peuvent se présenter comme des MSA [11].

## Rechercher d'éventuelles complications

L'évolution de la MSA est le plus souvent favorable, mais des complications surviennent dans 15 à 20 % des cas [2, 28]. Le pronostic est double, vital (lié aux complications hématologiques et cardiaques) et fonctionnel (lié à l'atteinte articulaire potentiellement destructrice).

Le **syndrome d'activation macrophagique (SAM)** est la complication la plus fréquente et survient dans 15 % des cas. Il est associé à un fort taux de mortalité, estimé entre 10 et 41 % [18]. L'apparition d'une fièvre fixe, non fluctuante, d'une cytolyse hépatique supérieure à 10N ou d'une cytopénie doit alerter le clinicien. Une hypertriglycéridémie et un fibrinogène diminué permettront de justifier un myélogramme pour affirmer le diagnostic de SAM en objectivant une hémophagocytose [16, 18, 28]. Un score (le H-score), évaluant le risque de SAM selon la présence de certains marqueurs [10], a été décrit par l'équipe de médecine interne de Saint-Antoine et est disponible en ligne (http://saintantoine.aphp.fr/score).

D'autres complications peuvent étayer l'évolution de la MSA, notamment la survenue d'une **coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** caractérisée par l'activation incontrôlée du système de coagulation, à évoquer devant une fièvre associée à un purpura et une thrombopénie [16, 18, 28]. L'hypofibrinogénémie et l'augmentation des produits de dégradation du fibrinogène peuvent orienter le diagnostic de CIVD. La survenue d'une anémie hémolytique avec schizocytes sur le frottis sanguin, d'une thrombopénie périphérique et d'une défaillance d'organes orientera vers une microangiopathie thrombotique [11].

Enfin, d'autres complications peuvent être touchées par la MSA : cardiopulmonaire : hypertension artérielle pulmonaire, tamponnade, pleurésie, hémorragie alvéolaire diffuse… ; foie : hépatite fulminante ; une amylose AA…

Un score pronostique a été développé pour calculer le risque de développer une complication. Un score > 7 augmente le risque de complications liées à la MSA [34, 37].

La majorité des décès est liée à une atteinte hépatique (hépatite cytolytique aiguë), souvent compliquée de CIVD avec ou sans SAM associé.

## Physiopathologie

La physiopathologie de la MSA n'est pas encore élucidée (figure 1.2). Faisant partie des maladies auto-inflammatoires, elle en partage quelques particularités : présence de signes généraux marqués (fièvre, sérite ou atteinte cutanée), absence d'auto-antigènes ou d'auto-anticorps. Il ne s'agit pas d'une maladie auto-immune.

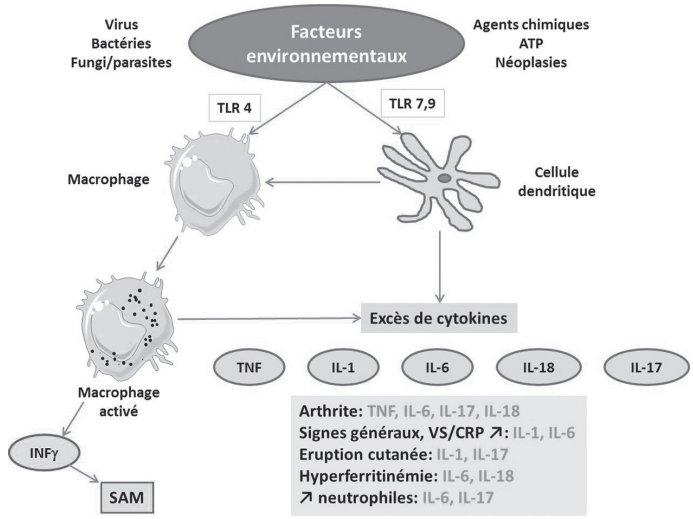


FIGURE 1.2. **Physiopathologie de la MSA.**
Adapté de [29].

*A contrario*, ce qui la distingue des autres maladies auto-inflammatoires est l'**absence d'hérédité**. Quelques associations avec des antigènes HLA (Bw35, DR2, DR4, DRB1…) ont été décrites mais sans être confirmées par d'autres études [45]. Certains polymorphismes de promoteurs de gènes codant pour l'interleukine-18 (IL-18), l'IL-6 ou le *macrophage inhibitory factor* (MIF) ont été associés à la MSA [16, 17, 44, 45].

Comme la plupart des maladies inflammatoires, des facteurs déclenchants sont évoqués comme les infections virales (CMV, EBV, HHV6, parvovirus…) ou bactériennes (*Chlamydia*, mycoplasmes…) [17]. Les néoplasies ont été aussi supposées donner des tableaux de « pseudo-Still » mais il s'agit plus d'un diagnostic différentiel.

Les cellules principalement impliquées dans la physiopathologie de la MSA sont les polynucléaires neutrophiles (PNN), les cellules dendritiques et surtout les **macrophages** qui occupent une place centrale. Les marqueurs d'activation macrophagique (M-CSF, MIF, calprotectine) sont élevés au cours de la MSA et corrélés à l'activité de la maladie. L'hyper-ferritinémie est aussi le reflet de cette hyperactivité macrophagique. En effet, la ferritine est sécrétée par le macrophage activé et est glycosylée de manière normale de 50 à 80 %. Dans la MSA, les taux extracellulaires de ferritine sont tellement hauts que la glycosylation est dépassée, faisant ainsi diminuer profondément la proportion de ferritine glycosylée (< 20 % dans la MSA) [17, 36].

L'activation des différentes cellules de l'immunité innée va entraîner l'activation des cytokines pro-inflammatoires pour lesquels l'IL-1β et l'IL-18 jouent un rôle central. La production de ces cytokines va entraîner l'activation de différentes voies de l'immunité acquise, aboutissant à la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17, l'IL-6 et le TNF. Le profil cytokinique prépondérant va engendrer certains signes cliniques et/ou

biologiques (figure 1.2). Certaines cytokines, comme l'INFγ, sécrétées du fait de l'activation macrophagique, pourraient favoriser la survenue de complications comme le SAM.

## Évolution de la MSA

On distingue classiquement les formes *chroniques* articulaires et les formes *systémiques* mais l'évolution de la MSA est très hétérogène. On distingue trois modalités évolutives (figure 1.3) avec possibilité de passage vers l'une ou l'autre [18, 29 ] :

• une évolution **monocyclique** (19 à 44 % des cas) : caractérisée par la survenue d'un seul épisode durant plus de 2 mois mais moins d'un an sans récidive ;
• une évolution **polycyclique** (10 à 41 % des cas) caractérisée par la survenue d'au moins deux crises systémiques séparées par des intervalles de rémission clinique d'au moins 2 mois ;
• une évolution **chronique** (35 à 67 % des cas) caractérisée par un épisode durant au moins un an.

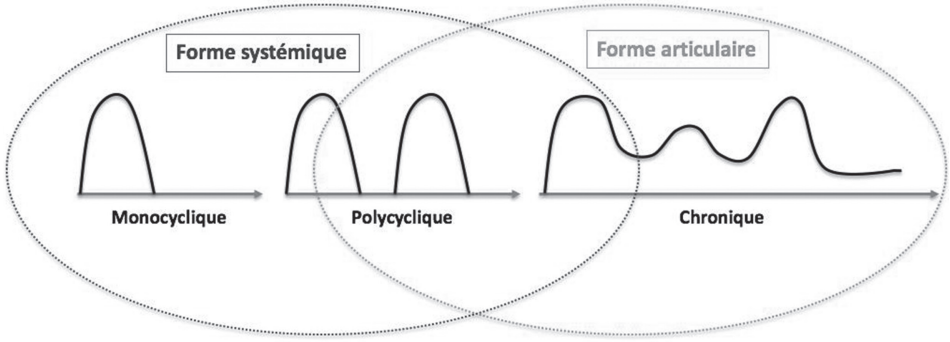


FIGURE 1.3. **Différents modes évolutifs au cours de la MSA.**
Adapté de [29].

Plusieurs éléments cliniques ou biologiques peuvent orienter vers le type d'évolution à prévoir. La MSA articulaire chronique serait plutôt l'apanage des femmes avec moins de complications systémiques. La présence d'une polyarthrite érosive prédit plutôt l'évolution vers une forme chronique avec un pronostic fonctionnel sombre. *A contrario*, la présence d'une fièvre élevée supérieure à 39,5 °C, ou de sérite ou d'une élévation importante des transaminases orienteront vers une évolution systémique [17]. Une splénomégalie, des adénopathies, une thrombopénie, une hyper-ferritinémie importante et un effondrement de la ferritine glycosylée sont des facteurs de risque de survenue d'un SAM [16, 18].

Selon le profil évolutif, le profil cytokinique serait différent avec une prédominance de l'IL-1β, l'IL-18 et INFγ dans les formes systémiques et prépondérance de l'IL-6, IL-17 et TNF dans les formes chroniques [17]. Ce profil cytokinique aura un impact important lors du choix d'une éventuelle biothérapie.

# Traitement de la MSA

Même si le niveau de preuve des traitements dans la MSA est faible, du fait du nombre faible d'études randomisées, la prise en charge thérapeutique est bien codifiée. La stratégie thérapeutique repose en partie sur la physiopathologie de la maladie et dépend de plusieurs facteurs : le terrain (comorbidités, âge…), la présence de complications liées à la MSA (SAM, CIVD…) et le profil évolutif (forme systémique ou chronique, monocyclique ou polycyclique) [11, 17, 18, 20]. Un PNDS a été récemment réalisé sous la direction du Pr Fautrel permettant une prise charge standardisée [11]. Un algorithme décisionnel a été réalisé (figure 1.4). Comme tout rhumatisme inflammatoire, il repose sur des traitements symptomatiques et l'association la plupart du temps à un traitement de fond.

## Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques comprennent [11] :

- Les **antalgiques** de paliers 1 et 2, notamment le paracétamol pour la fièvre.
- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : efficaces dans les formes infantiles, ils sont généralement peu efficaces chez l'adulte, surtout utiles pendant la phase d'exploration de la MSA.
- Les **corticoïdes** : ils sont la pierre angulaire du traitement de la MSA. En l'absence de complications, ils sont débutés à la dose de 1 mg/kg/j. Dès la réponse obtenue, ils sont diminués progressivement jusqu'à atteindre un objectif de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines pour un *arrêt si possible à 3 mois*.

En cas de corticodépendance, corticorésistance ou de formes très inflammatoires d'emblée, un traitement de fond peut se discuter [11].

## Traitements de fond

### Traitements de fond classique

Les deux principaux sont le méthotrexate à la dose de 10 à 25 mg/semaine associé à l'acide folique. Ce traitement est surtout à proposer à visée d'épargne cortisonique et surtout dans les formes articulaires [11].

La ciclosporine a aussi été proposée dans le traitement de la MSA à la dose de 2,5 à 3 mg/kg/j.

### Traitements biologiques

Les cibles thérapeutiques sont en grande partie issue de la physiopathologie de la MSA. Les principales cytokines dans cette maladie sont l'IL-1β, l'IL-6, l'IL-18 et le TNF. Ils sont globalement tous efficaces même si les anti-IL1 et anti-IL6 semblent plus efficaces que les anti-TNF [11, 18]. Le tableau 1.4 résume les différentes études portant sur les biothérapies.

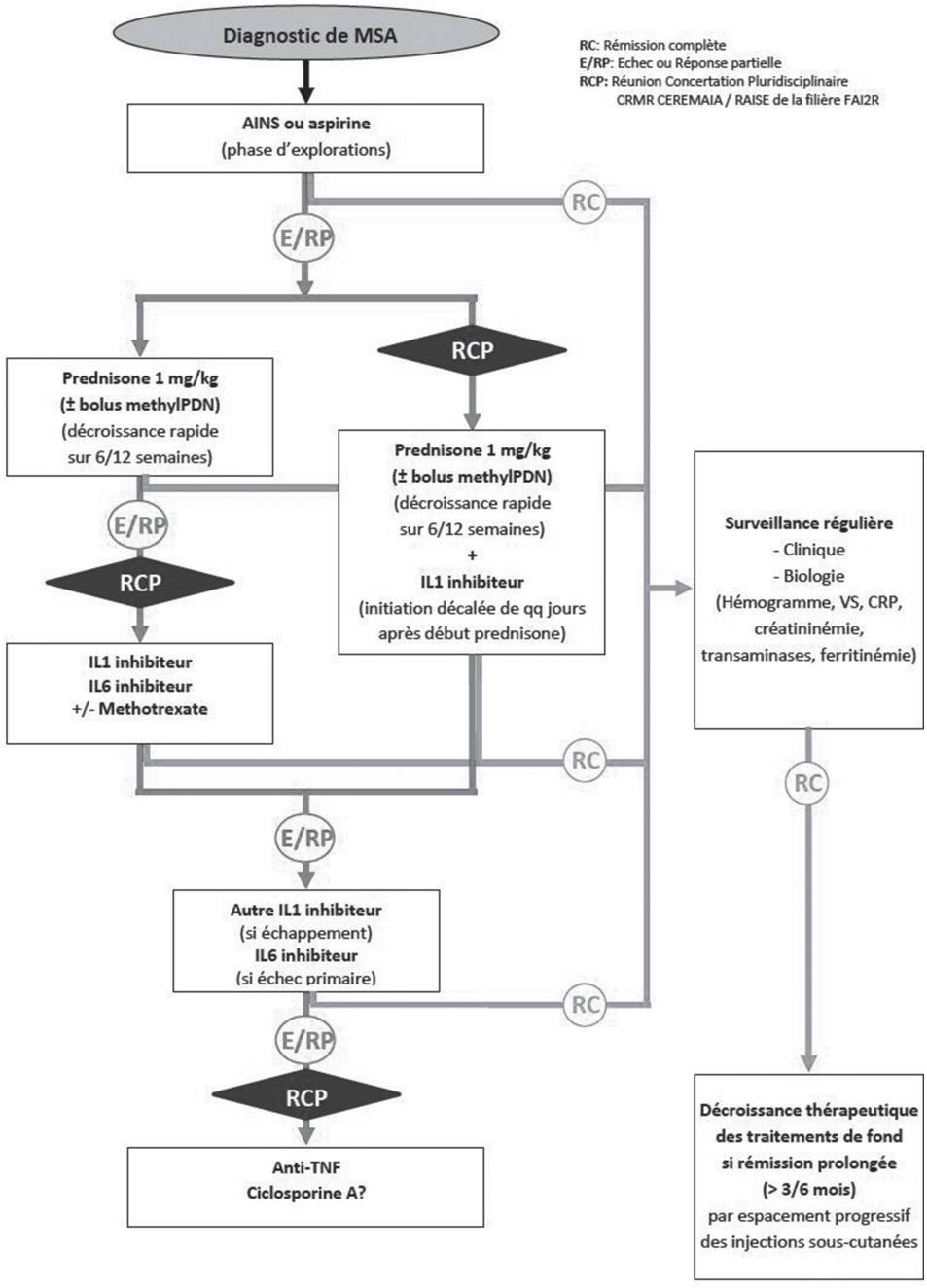


FIGURE 1.4. **Algorithme thérapeutique de la MSA.**
PNDS, 2017 (document de la Haute Autorité de santé, disponible sur le site www.has-sante.fr)