

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Un cas rare d'arthrite fébrile

C. RINKIN (1), C. VAN DURME (1), B. FAUTREL (2), M. MALAISE (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 28 ans présentant une fièvre hectique et des arthralgies. Se basant sur la présence d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperferritinémie, d'une éruption cutanée durant les pics fébriles, le diagnostic d'une maladie de Still de l'adulte (MSA) est posé. Un traitement par corticoïde est débuté. Durant les années qui suivirent, les corticoïdes ne purent être réduits. Finalement, un traitement par anakinra, un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 (IL-1) est débuté, ce qui a permis d'arrêter la corticothérapie. Ce cas clinique appuie l'hypothèse du rôle de l'interleukine-1, dans la pathogénie de la MSA, probablement via l'inflammasome.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Still de l'adulte - MSA - Anakinra - Inflammasome*

A RARE CASE OF ARTHRITIS AND FEVER

SUMMARY : We present the case report of a 28 year old male presenting with recurrent fever episodes and arthralgia. Based on the presence of an inflammatory syndrome, a hyperferritinemia, a salmon-pink rash and recurrent fever episodes, the diagnosis of an adult onset Still's disease (AOSD) was made. A treatment with corticosteroids was started. During the following years, the corticosteroids could not be tapered. Eventually, a treatment with anakinra, an interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist was started, allowing tapering of the corticosteroids. This case report supports the possible role of IL-1 in the pathogenesis of AOSD, possibly through the inflammasome.

KEYWORDS : *Adult onset Still's disease - AOSD - Anakinra - Inflammasome*

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une maladie autoinflammatoire rare touchant le plus souvent l'adulte jeune. Son tableau clinique associe généralement une fièvre hectique supérieure à 39°C, une éruption cutanée lors des pics fébriles, des arthralgies et/ou myalgies, une odynophagie et des adénopathies (1). Malgré une meilleure connaissance des manifestations de la maladie et l'importance accordée au dosage de la ferritinémie, la MSA demeure un diagnostic d'exclusion. Dans la majorité des cas, la maladie répond bien au traitement par corticothérapie. En cas de corticodépendance ou de corticorésistance, des immunosuppresseurs peuvent être prescrits. L'avenir thérapeutique semble cependant appartenir aux traitements biologiques ciblés. Dans cet exemple clinique, nous rapportons le cas d'un jeune homme, réfractaire à tout traitement, et en rémission après l'instauration de l'anakinra (Kineret®), un nouvel agent biologique, antagoniste du récepteur de l'IL-1.

HISTOIRE CLINIQUE

Monsieur D, 28 ans, sans antécédent, est hospitalisé pour altération de l'état général avec

pics fébriles à 39°C et odynophagie évoluant depuis quatre jours. L'anamnèse ne révèle pas d'argument en faveur d'une pathologie acquise au contact d'animaux ou d'origine professionnelle.

L'examen clinique montre une fièvre hectique supérieure à 39°C, une arthrite des mains et des poignets ainsi que quelques adénopathies inguinales symétriques.

Le bilan biologique met en évidence : un syndrome inflammatoire important (vitesse de sédimentation à 105 mm/h et taux de protéine C-réactive à 300 mg/l), une leucocytose de 20.000/mm³, une ferritinémie élevée (>800 µg/l), une anémie normocytaire et une cholestase modérée. Il n'y a pas d'altération de la fonction rénale, ni des enzymes musculaires.

Le bilan paraclinique, incluant des sérologies infectieuses, des hémocultures, des cultures urinaires et une intradermoréaction à la tuberculine est négatif. Les radiographies articulaires ainsi que le scanner thoraco-abdominal, la scintigraphie osseuse et le myélogramme sont sans particularité.

Une étiologie infectieuse ou néoplasique paraissant peu probable, une origine inflammatoire est soupçonnée et un bilan immunitaire complet est réalisé, cependant normal.

Durant l'hospitalisation, une éruption cutanée maculopapulaire et érythémateuse de couleur rose saumon est observée durant les pics févriques.

Au vu de ce nouvel élément, en présence d'un syndrome inflammatoire et d'une hyperferritinémie, un diagnostic de maladie de Still

(1) Chef de Clinique Adjoint, (3) Chef de Service, Professeur ordinaire, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

(2) Professeur, Université Paris 6-Pierre et Marie Curie, Service de Rhumatologie, Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France.

de l'adulte (MSA) est proposé. Une corticothérapie orale est alors prescrite à la dose de 1 mg/kg, et la réponse thérapeutique spectaculaire : le patient est immédiatement apyrétique, soulagé de ses douleurs et son état général est notablement amélioré avec disparition du syndrome inflammatoire. Cependant, pendant les 6 années de son suivi, plusieurs tentatives de réduction de la posologie des corticoïdes ont été autant d'échecs, s'accompagnant d'une reprise d'évolutivité clinique et biologique de la maladie. Dans un but d'épargne stéroïdienne, différents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (thalidomide, immunoglobulines, méthotrexate) ont été utilisés, sans succès, justifiant la prescription d'un traitement biologique ciblé contre le TNF- α , l'infliximab (Remicade®) tout aussi inefficace.

La découverte de l'existence et du rôle de l'inflammasome producteur d'IL-1 dans la pathogénie des fièvres récurrentes immunes (2) et l'existence d'un traitement ciblé contre l'IL-1, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, nous amènent à introduire ce traitement à la dose de 100 mg en SC 1x/jour. Le résultat est immédiat : la corticothérapie peut enfin être arrêtée sans reprise de la maladie. Il existe, depuis, une rémission de la MSA avec normalisation du syndrome inflammatoire au prix du maintien de l'anakinra 5 jours sur 7. La tolérance reste excellente.

DISCUSSION

La maladie de Still est une maladie pédiatrique référencée par Still qui lui donna son nom en 1870. C'est en 1971 que Bywaters décrit une forme adulte qu'il nomma maladie de Still de l'adulte (3). Cette maladie est rare et affecte, selon les pays, de 1 à 10 personnes sur un million par an, la plupart étant âgées de 16 à 35 ans (4).

La MSA est définie par une association de signes cliniques et biologiques :

- Classiquement :

Fièvre élevée supérieure à 39°C, hectique, surtout vespérale, fréquemment précédée d'odynophagie (correspondant à une pharyngite) et se renouvelant plusieurs jours de suite. Elle peut être associée à une altération de l'état général;

Douleurs d'allure inflammatoire et/ou gonflements articulaires, avec fréquentes synovites pouvant évoluer vers la chronicité avec destruction articulaire;

Eruption cutanée du tronc et parties proximales des membres, fréquemment petites

macules rose-saumon à centre plus clair, éruption fugace, apparaissant lors des pics fébriles et rarement accompagnée de prurit;

Myalgies diffuses;

Adénopathies palpables;

Hyperleucocytose à majorité de polynucléaires neutrophiles.

- Plus rarement :

Hépatosplénomégalie avec hépatite biologique;

Atteinte cardiaque (péricardite, myocardite);

Atteinte pleuro-pulmonaire (infiltrats labiles, épanchements pleuraux);

Atteinte rénale exceptionnelle.

Il existe deux critères de classification. Ceux développés par Yamaguchi et al. (5), qui sont les seuls validés (tableau I) avec une sensibilité de 93,5%. Récemment, Fautrel et al. (6) ont proposé de nouveaux critères de classification, sans critère d'exclusion et incluant la ferritine glycosylée. La sensibilité et la spécificité de ces critères n'ayant pas encore été validées dans différentes populations, ils ne sont pas encore utilisés de manière répandue.

Éliminer les diagnostics différentiels (tableau II) est l'une des étapes les plus importantes. Étant donné l'absence de signes cliniques ou biologiques capables de certifier le diagnostic, la MSA demeure un «diagnostic d'exclusion». Seuls environ 50% des patients présentent initialement la classique triade associant une fièvre élevée hectique, une polyarthrite et un rash évanescent. Lorsque la présentation clinique est «incomplète», le diagnostic est plus ardu.

Lorsque le diagnostic de MSA est évoqué, plusieurs examens biologiques sont indiqués :

- La numération de la formule sanguine permet de mettre en évidence une hyperleucocytose $> 10.000/\text{mm}^3$ à polynucléaires neutrophiles, une anémie inflammatoire et une hyperplaquetose.

- La VS et la CRP sont constamment élevées, indiquant l'importance du syndrome inflammatoire.

- Le bilan hépatique met en évidence une hépatite biologique.

- La ferritine est particulièrement élevée notamment sous sa forme non glycosylée. Il a été montré qu'une fraction glycosylée inférieure à 20% avait une sensibilité de 78% et une spécificité de 64% (7).

L'évolution de la MSA est imprévisible. On décrit 3 formes évolutives (8) :

TABLEAU I. CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE YAMAGUCHI (5)

Critères majeurs
1. Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, évoluant depuis 1 semaine ou plus 2. Arthralgies, évoluant depuis 2 semaines ou plus 3. Eruption cutanée typique maculeuse ou maculopapuleuse, non prurigineuse, rose saumon survenant pendant les pics fébriles 4. Leucocytose $\geq 10\,000 / \text{mm}^3$ et polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$
Critères mineurs
1. Pharyngite ou douleurs pharyngées 2. Adénopathie et/ou splénomégalie, confirmée à la palpation ou échographie 3. Atteinte hépatique : élévation anormale des transaminases et/ou lactate déshydrogénases, attribuable à la maladie et non à une allergie/toxicité médicamenteuse. 4. Absence de facteur rhumatoïde (IgM sérique) et d'anticorps antinucléaires (en IF)
Critères d'exclusion
1. Absence d'infection - notamment sepsis et mononucléose infectieuse 2. Absence d'affection maligne - principalement lymphomes malins 3. Absence d'autre pathologie rhumatismale- principalement périartérite noueuse et autres vascularites avec signes extra-articulaires
Minimum 5 critères dont au moins 2 majeurs et aucun critère d'exclusion

TABLEAU II. CAUSES MAJEURES DE FIÈVRES INDÉTERMINÉES

Infections
1. Localisées : endocardites, infections intra-abdominales, infections du tractus urinaire, ostéomyélites, infections du tractus respiratoire. 2. Généralisées : bactériennes (mycoplasma, salmonellose, brucellose, maladie des griffes du chat, borreliose, rickettsiose, légionellose, leptospirose, syphilis, fièvre Q, thyphus), mycobactériennes (tuberculose), fongiques, virales (EBV, CMV, hépatites, VIH, parvovirus B19), parasitiques (paludisme, leishmaniose).
Néoplasies
Maladies lymphoprolifératives, leucémies, myélodysplasies, tumeurs solides
Maladies de systèmes
Maladie de Still, périartérite noueuse, arthrite post-streptococcique et autres arthrites réactionnelles, granulomatoses de Wegener, maladie de Takayasu, lupus érythémateux disséminé, maladie de Behçet, sarcoïdose, polymyalgie rhumatisma
Divers
Fièvre médicamenteuse, embolie pulmonaire, thrombophlébites, hématomes, hépatite alcoolique, fièvre héréditaire (ex : fièvre méditerranéenne familiale), endocrine (ex : hyperthyroïdie)

- une forme monocyclique (19 à 44%) dans laquelle la maladie s'exprime sous forme d'une poussée unique articulaire et/ou systémique, résolutive en moins d'un an;

- une forme intermittente (10 à 41%) dans laquelle il existe des poussées successives articulaires et/ou systémiques entrecoupées de périodes de rémission (parfois plusieurs années);

- une forme chronique (35 à 67%), dont souffre notre patient, qui est décrite comme une maladie articulaire chronique sur laquelle viennent se greffer des poussées systémiques successives. On peut alors observer des destructions articulaires avec érosions. Dans de rares cas, une amyloïdose peut se développer.

De nombreux travaux ont permis ces dernières années de montrer l'implication du système immunitaire inné et l'importance de cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6 et IL18) dans la pathogénie de la MSA (9). L'hypothèse principale serait un dérèglement du complexe inflammasome, complexe protéique oligomérique jouant un rôle dans l'inflammation innée. Des récepteurs spécifiques de l'immunité innée, les récepteurs toll-like, sont activés, entre autres, par des débris de micro-organismes ou de cellules apoptotiques, conduisant à la production de fortes quantités d'IL-1 (10). La cause du dérèglement de l'immunité innée dans la MSA reste inconnue, mais la cible est maintenant bien identifiée.

Le traitement de la MSA reste toujours, à l'heure actuelle, très empirique. Le choix de l'une ou l'autre molécule dépend surtout du type d'atteinte (première poussée, atteinte chronique articulaire destructrice, etc.), de sa gravité, de la présence de complications et du pronostic vital. Le traitement symptomatique est composé habituellement d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. La plupart des patients doivent être traités par corticoïdes à un moment de leur maladie. La dose habituelle varie de 0,5 à 3 mg/kg/jour qui est diminuée progressivement sur plusieurs mois selon la clinique. Si une corticodépendance apparaît, comme cela fut le cas chez notre patient, d'autres traitements par immunomodulateurs peuvent être utilisés à titre d'épargne cortisonnée (méthotrexate, cyclosporine, immunoglobulines) (11-13).

Au vu des nouvelles découvertes en matière de physiopathologie, même si les agents inhibiteurs du TNF- α comme l'étanercept et l'infliximab ont montré leur efficacité (14, 15) (ce qui n'a pas été le cas chez notre patient), il semble plus logique de débiter d'emblée un traitement par anti IL-1 β ou anti IL-6 (16). Comme chez notre patient, il est rapporté de nombreux autres cas de MSA en rémission grâce à l'anakinra (antagonistes du récepteur de l'IL-1) (10, 17). La durée du traitement optimale n'est pas encore connue. Dans une étude récente, les doses d'anakinra ont pu être diminuées chez six patients sur sept en rémission depuis douze mois (17).

Par contre, Kötter et al. décrivent une reprise de l'activité de la maladie chez leurs quatre patients après réduction de l'anakinra à une injection un jour sur deux (18). Une seconde génération d'inhibiteurs de l'IL-1, le riloncept, piège à IL-1, a été utilisée chez quelques patients réfractaires à l'anakinra avec des résultats prometteurs (19).

Enfin, le canakinumab (anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'IL-1 β et présentant une longue demi-vie) semble montrer un très bon contrôle de la maladie chez les patients souffrant d'une MSA en échec de tous les traitements précités (20). A ce jour, malheureusement, l'anakinra n'est pas remboursé en Belgique et les autres traitements biologiques anti-IL-1 ne sont pas accessibles en routine médicale.

CONCLUSION

La maladie de Still de l'adulte demeure relativement rare et reste un diagnostic d'élimination. Son traitement peut s'avérer difficile dans certains cas. La découverte du rôle de l'inflam-

masome et de l'IL-1 dans la physiopathologie de la maladie appuie l'utilisation de l'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1 comme traitement spécifique. Dans notre cas clinique, son effet a été spectaculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kontzias A, Efthimiou P.— Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs*, 2008, **68**, 319-337.
2. Church LD, Cook GP, McDermott MF.— Primer : inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, **4**, 34-42.
3. Bywaters EG.— Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*, 1971, **30**, 121-133.
4. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, et al.— Epidemiology of adult Still's disease : estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*, 1995, **54**, 587-590.
5. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al.— Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992, **19**, 424-430.
6. Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, et al.— Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*, 2002, **81**, 194-200.
7. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, et al.— Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 2001, **28**, 322-329.
8. Fautrel B.— Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, **22**, 773-792.
9. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M.— Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. *Intern J Inflammation*, 2012, **2012**, 879020.
10. Giampietro C, Fautrel B.— Anti-Interleukin-1 Agents in Adult Onset Still's Disease. *Int J Inflamm*, 2012, **2012**, 317820.
11. Fujii T, Akizuki M, Kameda H, et al.— Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis*, 1997, **56**, 144-148.
12. Shojania K, Chalmers A, Rangno K.— Cyclosporin A in the treatment of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1995, **22**, 1391-1392.
13. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, et al.— Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, **16**, 295-298.
14. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, et al.— Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 1171-1176.
15. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, et al.— Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis*, 2001, **60 Suppl 3**, iii55-57.
16. Thonhofer R, Hiller M, Just H, et al.— Treatment of refractory adult-onset Still's disease with tocilizumab: report of two cases and review of the literature. *Rheumatol Int*, 2011, **31**, 1653-1656.

17. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.— Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther*, 2011, **13**, R91.
18. Kötter I, Wacker A, Koch S, et al.— Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, **37**, 189-197.
19. Petryna O, Cush JJ, Efthimiou P.— IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases* Published Online First : 7 June 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201409
20. Kontzias A, Efthimiou P.— The Use of Canakinumab, a Novel IL-1 β Long-Acting Inhibitor, in Refractory Adult-Onset Still's Disease. *Seminars in arthritis and rheumatism* Published Online First : 16 April 2012. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.03.004

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr M. Malaise, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Michel.malaise@chu.ulg.ac.be