

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

La maladie de Still de l'adulte : une cause rare d'hépatite aiguë fébrile

V. MICHELS (1), J. DELWAIDE (2), P. VERMEULEN (3), O. KAYE (4), H. DEMOLIN (5),
M. VAN SEVEREN (5), J. BELAÏCHE (6)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'une patiente de 63 ans hospitalisée, pour la troisième fois en un an, dans un contexte d'altération de l'état général, fièvre hectique avec frissons, ictère, cytolyse et cholestase biologiques et chez qui est diagnostiquée une maladie de Still de l'adulte. Au travers de l'histoire clinique de cette patiente, nous discuterons des manifestations hépatiques de cette affection ainsi que des critères diagnostiques et de la sanction thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte.

ADULT ONSET STILL'S DISEASE

SUMMARY : A 63-year-old woman was hospitalized for the third time in one year for asthenia, fever and chills, jaundice, cytolysis and cholestasis. An adult onset Still's disease was diagnosed. Hepatic manifestations, diagnostic criteria and efficient therapy of AOSD will be reviewed.

KEYWORDS : *Adult onset Still's disease – Feverish hepatitis – Jaundice - Hyperferritinemia*

INTRODUCTION

Parmi les causes d'hépatites aiguës fébriles, les maladies systémiques sont, à juste titre, rarement évoquées en première intention. L'atteinte hépatique peut cependant être la manifestation principale d'une affection systémique. Plus spécifiquement, la maladie de Still de l'adulte, qui se traduit dans la grande majorité des cas par une fièvre hectique, un exanthème évocateur et des arthralgies, se manifeste également par des atteintes viscérales dont la plus fréquente est l'atteinte hépatique. Celle-ci est le plus souvent asymptomatique et modérée (1) : une hépatomégalie indolore, beaucoup plus rarement un ictère, exceptionnellement une insuffisance hépatique grave mettant en jeu le pronostic vital. Les perturbations biologiques consistent le plus souvent en une cytolyse modérée ou une cholestase anictérique. Le traitement de la maladie de Still, qui repose sur les AINS, a déjà été maintes fois incriminé comme facteur responsable de l'atteinte hépatique. Cependant, les lésions anatomopathologiques sont identiques dans tous les cas, que les manifestations hépatiques surviennent spontanément ou après traitement salicylé. Plusieurs auteurs (2, 3) suggèrent que l'aspirine agirait plus en démasquant et en aggravant une atteinte hépatique de la maladie qu'en la créant véritablement.

Nous rapportons le cas d'une maladie de Still de l'adulte avec atteinte hépatique prédominante.

CAS CLINIQUE

Madame G.D., âgée de 63 ans, a été hospitalisée en décembre 2001 pour l'exploration d'une anorexie, d'une fièvre hectique avec frissons évoluant depuis huit jours et associée à un syndrome inflammatoire et une altération de la biologie hépatique. Dans ses antécédents, on notait une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, une hyperthyroïdie. Il n'existait pas de tabagisme, de consommation alcoolique excessive ou d'allergie connue. La patiente n'avait jamais été transfusée. Elle avait voyagé en Egypte l'année précédente. Son traitement comportait du propranolol, de l'amiloride, du fénofibrate, de l'estradiol valérate, de la progestérone et de la ciprofloxacine depuis trois jours.

A l'admission, on notait une fièvre à 38,5°C, une altération modérée de l'état général et un subictère conjonctival. Le reste de l'examen clinique était sans particularité et, notamment, il n'y avait pas d'hépatomégalie, de splénomégalie ou d'adénopathie.

Le bilan biologique sanguin montrait : des GB à 4900/mm³ dont 70,3 % de PNN, des GR à 4,6.10⁶/mm³, une hémoglobine à 13,1 g/dl, des plaquettes à 155000/mm³, une CRP à 5,6 mg % (0 - 1), une fonction rénale et un bilan ionique normaux, une bilirubine totale à 20,9 mg/l (1 - 10), une bilirubine conjuguée à 14,4 mg/l (0 - 2,5), des TGO à 672 UI/l (8 - 39), des TGP à 534 UI/l (9 - 52), des LDH à 7049 UI/l (313 - 670), des phosphatases alcalines à 529 UI/l (38 - 126) et des γ GT à 971 UI/l (12 - 43), une albumine sérique à 2,8 g/dl (3,2 - 5). Les hémocultures étaient négatives. Les urines étaient stériles. Les sérologies étaient négatives (hépatite A, B et C, CMV, Wright, toxoplasmose, EBV, Paul et Bunnell, coxsackie et herpèsvirus) hormis la présence d'IgM pour le virus de l'herpès. Les recherches d'anticorps anti-mitochondrie, anti-nucléaires, anti-muscle lisse et le facteur rhuma-

(1) Etudiante 4^{ème} doctorat.

(2) Chef de Clinique associé, (6) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Gastro-entérologie, Professeur J. Belaïche, CHU Sart Tilman.

(3) Service d'Hématologie, CH Peltzer-La Tourelle, Verviers..

(4) Service de Rhumatologie, CHR Citadelle, Liège

(5) Service de Gastro-entérologie, CH Peltzer-La Tourelle, Verviers.

toïde étaient négatives. La radiographie pulmonaire était normale. A l'échographie abdominale, on notait des lithiases vésiculaires avec une vésicule à parois normales et une splénomégalie homogène de 13 cm. Le scanner ne montrait qu'une hépatomégalie homogène. L'échoendoscopie bilio-pancréatique suspectait deux petites lithiases intracholédociennes qui ne furent pas confirmées par la CPRE.

Au terme de cette exploration, un diagnostic d'hépatite virale d'origine herpétique fut évoqué sur la positivité des anticorps anti-herpès de type IgM et sur la négativité des autres explorations. Un traitement par aciclovir fut mis en train, mais interrompu en raison de la non confirmation secondaire de la présence d'anticorps récents anti-herpès.

L'évolution se fit, sans traitement, vers une disparition de la fièvre, une amélioration de l'état général et une normalisation de la biologie hépatique et du syndrome inflammatoire.

Quatre mois plus tard, la malade présentait à nouveau une fièvre à 38,5°C associée à des arthralgies, des myalgies et une asthénie, ainsi que la présence d'une éruption cutanée discrète et fugace.

Les examens biologiques montraient une hyperleucocytose à 13000/mm³ avec polynucléose à 83 %, des plaquettes à 652000/mm³, une CRP à 6,9 mg % (0 - 1) avec hémocultures négatives, des phosphatases alcalines à 203 UI/l (38 - 126), des γ GT à 230 UI/l (12 - 43), des transaminases normales. La ferritine était à 6559 ng/ml (24 - 155) avec une saturation à 17,3 % (20 - 30), une albumine sérique à 3,1 g/dl (3,2 - 5) et un pic monoclonal de type IgG λ . Il n'y avait pas de protéinurie de Bence Jones. La biopsie de moelle ne montrait pas d'infiltration plasmocytaire. Sur le reste de la biologie, on notait la négativité des sérologies virales (influenza A et B, adénovirus, échovirus, Coxiella burnettii, Borrelia burgdorferi, HIV, parvovirus B19, schistosome, ascaris) et l'absence de parasites dans les selles. L'échographie abdominale, la radiographie pulmonaire et les radiographies des genoux, mains et poignets étaient sans particularité.

Au terme de ce bilan, et conformément aux critères de Yamaguchi et coll. (4), le diagnostic de maladie de Still de l'adulte était hautement suspecté sur base de la fièvre, de l'éruption cutanée fugace, des arthralgies, des myalgies, de l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, de l'altération du bilan hépatique, de la ferritinémie fortement augmentée et de l'absence d'une origine infectieuse, d'une hémopa-

thie ou d'une maladie inflammatoire systémique.

La patiente évolua favorablement sans traitement avec régression complète de la symptomatologie et normalisation de la biologie sanguine, y compris de la ferritine, dès le huitième jour.

Quatre mois plus tard, pour la troisième fois en un an, il existait une récurrence de la fièvre à 38°C et une altération de l'état général. Les examens biologiques montraient un syndrome inflammatoire, une ferritinémie fortement accrue à 23900 ng/ml (24 - 155), des phosphatases alcalines à 1315 UI/l (38 - 126), des γ GT à 680 UI/l (12 - 43), une bilirubine totale à 16,2 mg/l (1 - 10), une bilirubine conjuguée à 8,1 mg/l (0 - 2,5), des TGO à 76 UI/l (8 - 39) et des TGP à 66 UI/l (9 - 52); le bilan immunologique se révélait à nouveau entièrement normal. L'échographie abdominale retrouvait les lithiases vésiculaires ainsi qu'une splénomégalie. La biopsie hépatique ne révélait qu'une hépatite chronique modérée sans lésion spécifique.

Un traitement par corticoïdes (64 mg/j pendant une semaine; puis, 48 mg/j pendant 15 jours, puis régression progressive de 16 mg de méthylprednisolone tous les 15 jours jusqu'à obtention du sevrage complet des corticoïdes) fut alors mis en train avec normalisation rapide de l'état clinique et de la biologie sanguine dès le cinquième jour.

L'état clinique était toujours satisfaisant après 5 mois de recul.

DISCUSSION

1) *Epidémiologie-Etiopathogénie*

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une cause maintenant bien identifiée d'état inflammatoire douloureux et fébrile avec atteintes viscérales (5). L'incidence et la prévalence de la MSA restent encore à ce jour mal précisées. La MSA débute dans 75% des cas entre 16 et 35 ans, mais peut, parfois, soit être le réveil d'une forme juvénile, soit apparaître plus tardivement, comme dans le cas présent. Il ne semble pas y avoir de prédominance de sexe (m/f = 1,13).

L'étiopathogénie de cette affection reste méconnue. La possibilité d'un "trigger" infectieux, viral ou bactérien (6-8), sur terrain génétique prédisposant est l'hypothèse la plus souvent évoquée. Récemment, divers auteurs ont suggéré que le TNF α pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la MSA (9, 10).

2) Symptomatologie clinique (5, 11, 12).

Elle associe :

- Des signes systémiques : fièvre élevée avec frissons, arthralgies, myalgies, éruption maculopapuleuse fugace, hypertrophie ganglionnaire et douleurs pharyngées.

- Des atteintes viscérales graves, parfois révélatrices, peuvent être observées.

L'atteinte hépatique est fréquente si l'on considère les signes biologiques de cytolyse. Celle-ci est observée chez 83 % des malades (1) et une cholestase anictérique chez 75 % des patients (1). L'atteinte hépatique est habituellement asymptomatique et modérée : hépatomégalie indolore (parfois associée à une splénomégalie) dans 41 % des cas (1). Quelques cas d'ictère ou d'insuffisance hépato-cellulaire pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été rapportés dans la littérature (2). Dans ce dernier cas, l'insuffisance hépatique est le plus souvent accompagnée d'une détresse respiratoire ou d'une insuffisance rénale aiguë. L'amylose est une complication classique de la maladie de Still mais elle n'entraîne jamais d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques (2). La nécrose hépatique est réversible sous corticoïdes. La biopsie hépatique semble inutile car elle montre un aspect inflammatoire non spécifique des espaces portes et des canalicules biliaires (13). L'"hépatopathie de Still" peut être masquée ou s'aggraver sous l'effet des médicaments hépatotoxiques (2, 14).

Les autres manifestations viscérales touchent le cœur, les poumons, le système nerveux et le rein (15).

3) Signes biologiques

Aucun n'est spécifique mais l'un d'eux est très évocateur :

- l'hyperleucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$ avec polynucléose;

- il existe bien sûr un syndrome inflammatoire avec notamment une hyperferritinémie;

- l'élévation des enzymes hépatiques est présente dans environ 70 % des cas. L'augmentation des transaminases est l'altération biologique hépatique la plus fréquente. Elle peut s'accompagner ou non de signes de cholestase \pm ictérique. Les LDH peuvent être élevées sans stigmate d'hémolyse. Divers degrés d'atteinte hépatique existent.

- une hypoalbuminémie est présente dans 80 % des cas.

Il faut insister sur la négativité d'examen d'orientation demandés devant un grand état fébrile. Toutes les hémocultures sont négatives et il n'existe aucun stigmate d'infection. De même, la recherche des anticorps anti-nucléaires et anti-DNA ainsi que tous les anticorps anti-tissus doit rester négative. La sérologie rhumatoïde est elle aussi négative.

4) Diagnostic

Tant l'absence de test diagnostique et de marqueur spécifique que sa faible incidence font de la MSA une maladie sous-diagnostiquée. Plusieurs auteurs ont proposé une liste de critères nécessaires pour poser le diagnostic de MSA (4, 5, 16-19). Les critères définis par Yamaguchi et son équipe en 1992 (4) sont à l'heure actuelle les plus fréquemment utilisés car les plus sensibles (96,2 %) et les plus spécifiques (92,1 %) (20) (tableau I).

Récemment, une nouvelle classification des critères diagnostiques de la MSA a été proposée car Fautrel et coll. (21) ont relevé dans les différentes séries de critères diagnostiques de la MSA, dont celle de Yamaguchi et coll. (4), deux conditions limitantes importantes :

- la présence de critères d'exclusion, et qui plus est, l'absence de liste précise des diagnostics à exclure et l'absence de tests de laboratoire et d'imagerie spécifiques de la MSA;

TABLEAU I. CRITÈRES DE YAMAGUCHI POUR LE DIAGNOSTIC DE MSA (5 CRITÈRES DONT 2 MAJEURS OU PLUS, SONT NÉCESSAIRES POUR RETENIR LE DIAGNOSTIC DE MSA).

Critères majeurs	Critères mineurs
1. Fièvre supérieure ou égale à 39°C depuis au moins une semaine	1. Douleur pharyngées
2. Arthralgies persistant depuis au moins une semaine	2. Adénopathies et/ou splénomégalie clinique ou échographique
3. Rash cutané : maculeux ou maculopapuleux, non prurigineux, rose-saumon, apparaissant classiquement pendant la fièvre	3. Augmentation des enzymes hépatiques : ASAT, ALAT, LDH en rapport avec l'atteinte hépatique de la maladie et non avec une allergie et/ou une toxicité médicamenteuse. Il est recommandé de vérifier si le bilan hépatique se normalise ou non après l'arrêt des médicaments hépatotoxiques avant de valider ce critère.
4. Hyperleucocytose supérieure à 10000/mm ³ dont 80% de polynucléaires neutrophiles	4. Négativité des anticorps antinucléaires (en immunofluorescence) et du facteur rhumatoïde
Critères d'exclusion	
1. Infections, notamment mononucléose infectieuse	
2. Affections malignes notamment lymphomes	
3. Pathologies rhumatismales, notamment périartérite noueuse et autres vascularites avec signes extra-articulaires	

- l'identification récente de 2 marqueurs biologiques qui pourraient être utilisés comme critères diagnostiques et/ou comme marqueurs d'activité. Il s'agit de la ferritinémie qui est particulièrement élevée dans la plupart des MSA et du pourcentage de la ferritine glycosylée, isoforme de la ferritine sérique, dont le taux diminue drastiquement en poussée aiguë de MSA.

D'après plusieurs études (22-24), ni un taux élevé de ferritine, ni un pourcentage bas de ferritine glycosylée, sans autre manifestation clinique ou biologique, ne suffisent pour poser le diagnostic de MSA. Ils doivent cependant être considérés comme d'excellents outils diagnostiques lorsqu'ils sont présents avec d'autres signes et symptômes. De plus, un taux de ferritine glycosylée $\leq 20\%$ semble être un meilleur marqueur diagnostique qu'un taux élevé de ferritine à 5 fois la normale. La combinaison de ces deux paramètres est encore plus spécifique (93 %) (tableau II).

TABLEAU II. NOUVELLE PROPOSITION DE SÉRIE DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MSA (4 CRITÈRES MAJEURS OU PLUS, OU, 3 MAJEURS ET 2 MINEURS).

Critères majeurs	Critères mineurs
Fièvre hectique $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Polynucléose $\geq 80\%$
Rash maculopapuleux	Ferritine glycosylée $\leq 20\%$
Arthralgies	
Leucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$	
Erythème transitoire	
Pharyngite	

5) Traitement

Il repose sur les AINS et les glucocorticoïdes. L'acide acétylsalicylique à la dose de 4 à 6 g/j est souvent utilisé en première intention mais sans succès. Un AINS de type naproxène ou indométhacine (12) lui est souvent préféré.

Malgré tout, l'expérience générale est que la corticothérapie est nécessaire pour contrôler la fièvre, les autres manifestations systémiques et les atteintes viscérales. Son effet, à la dose initiale de 1 mg/kg/j est spectaculaire au niveau clinique et biologique, notamment sur la fièvre qui chute immédiatement. La netteté de cette réponse prend valeur diagnostique (5). La régression progressive des doses peut se faire sans problème.

Les rechutes conduisent habituellement à la reprise de la corticothérapie. Une corticodépendance peut alors s'installer.

En cas de corticorésistance, des petites doses de méthotrexate (7,5 à 15 mg/sem) comparables à celles utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde, peuvent être utilisées.

Des formes polyarticulaires réfractaires graves ont justifié des drogues diverses telles

que la ciclosporine, le cyclophosphamide, les immunoglobulines intraveineuses, la thalidomide, permettant souvent une rémission de la maladie et une diminution des doses de méthylprednisolone. Cependant la toxicité potentielle de ces médicaments limite souvent leur utilisation à long terme (12).

Dans la littérature récente, plusieurs études préliminaires (9, 10, 25) suggèrent que l'etanercept et l'infliximab pourraient être utilisés dans le traitement des MSA réfractaires aux thérapeutiques habituelles. Ces nouvelles possibilités thérapeutiques doivent encore être confirmées par d'autres études.

RÉFÉRENCES

- Andres E, Ruellan A, Pflumio F, et al.— Maladie de Still de l'adulte : une cause méconnue de cytolysé hépatique aiguë fébrile : étude de 12 malades. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001, **25**, 353-355.
- Algayres JP, Daly JP, Oddes B, et al.— Manifestations hépatiques au cours de la maladie de Still. *Ann Med Interne*, 1988, **139**, 476-481.
- Schwarzberg C, Le Goff P, Le Menn G.— Maladie de Still de l'adulte. *Sem Hôp Paris*, 1982, **58**, 1830-1836.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al.— Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992, **19**, 424-430.
- Kahn MF, Delaire M.— Maladie de Still de l'adulte, in Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. *Les maladies systémiques*. Flammarion, Paris, 1991, 231-238.
- Godeau B, Palazzo E, Morinet F, et al.— Is Still's disease associated with parvovirus B19 infection? *Lancet*, 1995, **345**, 59.
- Castanet J, Lacour JP, Fuzibet JG, et al.— Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **31**, 807-8.
- Pouchot J, Ouakil H, Debin ML.— Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet*, 1993, **341**, 1280-1281.
- Caramashi P, Biasi D, Carletto A, et al.— A case of adult onset Still's disease treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, **20**, 113.
- 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.
- Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, et al.— Adult Still's disease : review of 228 cases from literature. *J Rheumatol*, 1987, **14**, 1139-1146.
- Nkoghe D, Demonty J, Leonard Ph, et al.— La maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 213-219.
- Andres E, Locatelli F, Pflumio F, et al.— Liver biopsy is not useful in the diagnosis of adult Still's disease. *QJM*, 2001, **94**, 568-9.
- Esdaile JM, Tannenbaum H, Lough J, et al.— Hepatic abnormalities in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 1979, **6**, 673-679.

15. Masson C, Le Loët X, Lioté F, et al.— La maladie de Still de l'adulte. Manifestations et complications dans 65 cas en France. *Rev Rhum*, 1995, **62**, 805-814.
16. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, et al.— Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum*, 1987, **17**, 39-57.
17. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al.— Adult onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*, 1987, **30**, 186-194.
18. Goldman JA, Beard MR, Casey HL.— Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritis and fever. *South Med J*, 1980, **73**, 555-563.
19. Calabro JJ, Londino AV.— Adult onset Still disease. *J Rheumatol*, 1986, **13**, 827-828.
20. Masson C, Le Loët X, Lioté F, et al.— Comparative Study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1996, **23**, 495-497.
21. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al.— Proposal for a new set of classification criteria for adult - onset Still disease. *Medicine*, 2002, **81**, 194-200.
22. 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**, 322-9.
23. Ushiyama O, Ohta A, Suzuki N, et al.— Diagnostic characteristics of serum ferritin level in adult Still's disease (abstract). *Arthritis Rheum*, 1997, **40** Suppl, S264.
24. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H, et al.— Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis*, 1992, **51**, 683-685.
25. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, et al.— Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset Still's disease with infliximab : first experiences. *Ann Rheum Dis*, 2001, **60**, iii55 – iii57.

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