



LABORATORY OF RESEARCH ON DIABETES

مخبر بحث سكري LAREDIAB

**Code ATRSS/DGRST N° W0417700 FACULTY
OF MEDICINE BENAOUA BENZERDJEB**

Maladie de Still de l'adulte

F. Cherif Benmoussa

Juin 2021

Introduction

- **Maladie systémique** inflammatoire de cause inconnue
- **Age > 16 ans**
- Association évocatrice de manifestations cliniques et biologiques
- Multiples facettes :
 - maladie cutanée
 - fièvre isolée
 - maladie rhumatismale
- **Diagnostic d'élimination**

Epidémiologie

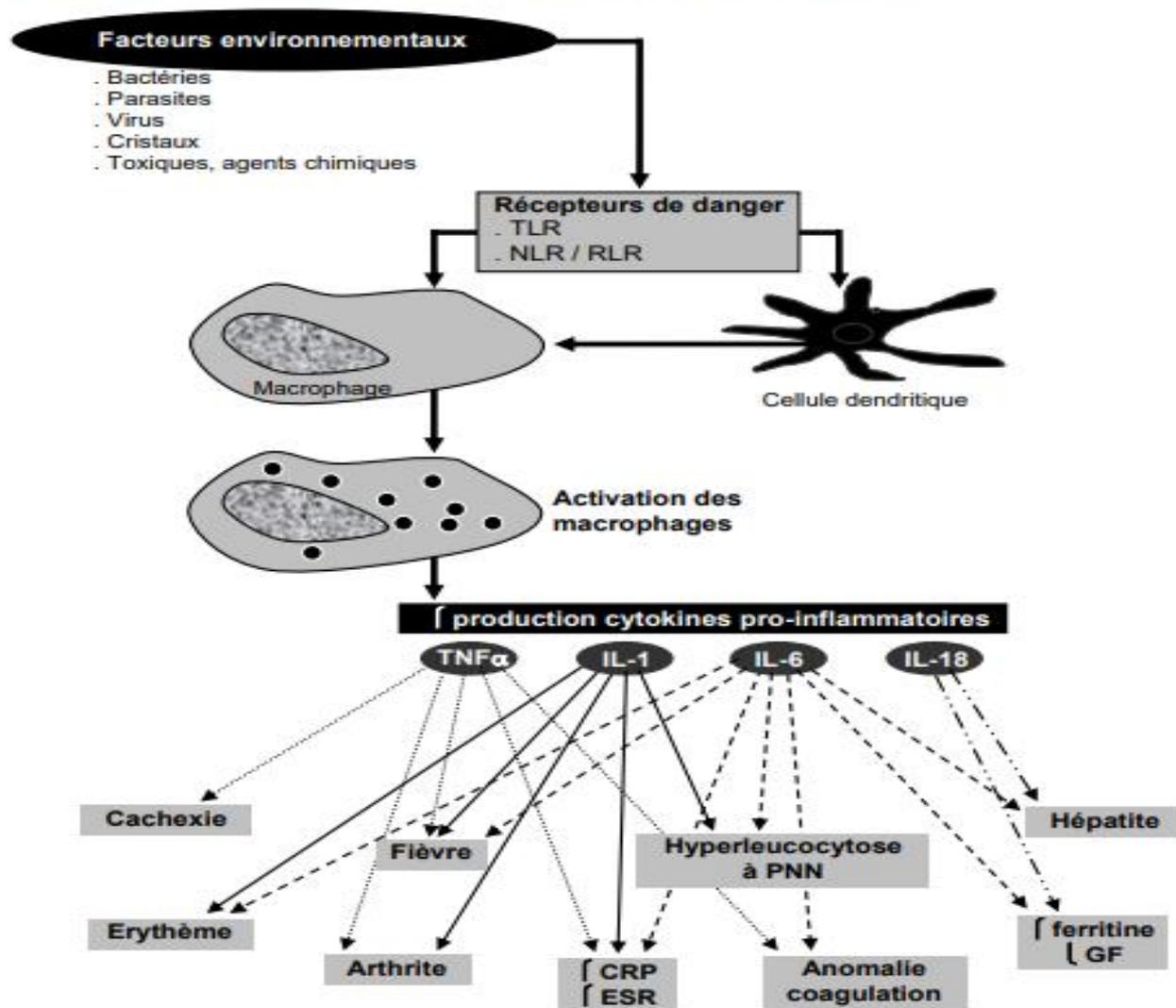
- Données épidémiologiques: difficiles à obtenir, du fait de la rareté, l'hétérogénéité de la maladie, et la difficulté du diagnostic
- Principalement chez l'adulte jeune (16-35 env.) mais peut survenir à tout âge
- Pas de prédilection ethnique
- Incidence 0.16 et 0.40 pour 100.000 habitants
- Sex ratio : $\sigma/\text{♀} \approx 0,5$

Pathogénèse : étiologie inconnue

- Hypothèse **inflammatoire**: rôle des cytokines proinflammatoires: IL1 β , IL6, IL18, TNF α , IFN γ , ... dont les taux sont augmentés dans le sérum, le liquide articulaire, stimulant les lymphocytes et macrophages
- Hypothèse **infectieuse** (virale, bactérienne, parasitaire) : manifestations cliniques rappelant un épisode infectieux,
- Hypothèse **génétique**: pas de forme familiale décrite , mais prévalence de certains phénotypes HLA
- Surexpression de **molécules d'adhésion de surface**
- **Facteurs environnementaux** mal identifiés

Pathogénèse : étiologie inconnue

Figure 1 : Pathogénie simplifiée de la maladie de Still de l'adulte



Manifestations cliniques

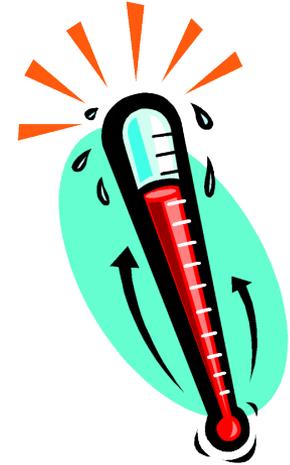
Trois signes cardinaux cliniques :

- 👉 **Fièvre**
- 👉 Manifestations articulaires
- 👉 **Atteinte cutanée**

Manifestations cliniques

- Fièvre :

- **Constante**, d'installation brutale.
- Hectique
- 39 -40° C, **Pic thermiques vespéraux**
- F° isolée au long cours
- S'accompagne d'AEG + amaigrissement
- Enquête infectieuse : négative



Manifestations cliniques

- Manifestations articulaires :

- Arthralgies ; Arthrites
- Constantes pf retardées
- Douleurs maximales lors des pic fébriles
- Polyarthrite bilatérale et symétrique



Carpite fusionnante isolée au cours d'une MSA

- Touche toute les articulations
- Passage à la chronicité : possible
- Carpite fusionnante sans atteinte des petites articulation de la main => MSA

Manifestations cliniques

- Atteinte cutanée :

- Forme typique : macules ou maculopapules, saumonées, non prurigineuses, $\emptyset = \text{qlq mm}$
- Siège : racine des membres, tronc, parfois les zones d'appui, la face...
- Caractère fugace, maximal lors des pics fébriles.



- L'histologie est non spécifique.
- Les lésions disparaissent en général sans séquelles.
- Présentations atypiques possibles : papules, urticaire, prurit, dermographisme.
- Purpura, ecchymoses => CPT ?? = CIVD, PTT ou SAM

Manifestations cliniques

- **Douleurs pharyngées :**

- Odynophagie (2/3 des patients)
- Pharyngite
- concomitance avec les symptômes articulaires

- **Myalgies :**

- Fréquentes, diffuses, très intenses,
- Recrudescence lors des phases fébriles.
- Myosites exceptionnelles

- **Atteinte hépatique :**

- Fréquente et potentiellement gravissime
- HPM modérée, indolore (1/3)
- Cytolyse ++
- Infiltrat inflammatoire +/- marqué des espaces portes

Manifestations cliniques

- **Adénopathies et splénomégalie :**

- Polyadénopathie (60 %),
- Petits ganglions mobiles, de taille modérée, parfois sensibles.
- ADP profondes, SPM : possibles.
- ≠ Lymphome malin => biopsie

- **Atteinte cardiaque :**

- Péricardite 20-30% ± myocardite (rare 3%)
- Valvulopathie (rare)

- **Atteinte pleuropulmonaire :**

- Pleurésie (1/4)
- Pneumopathie interstitielle (rare)
- SDRA exceptionnel

- **Douleurs abdominales :**

- Adénite profonde, péritonite aseptique, pancréatite aigue...

Manifestations cliniques

Manifestations exceptionnelles :

- **Manif. Ophtalmologiques** : S^d sec, conjonctivite, uvéite, épisclérite
- **Atteintes neurologiques** :
 - **Centrales** (sd pyramidal transitoire, comitialité, méningoencéphalite aseptique)
 - et/ou **périphériques** (neuropathie sensitivomotrice, paralysie faciale, surdité cochléaire,...)
=> éliminer : CIVD, Moschcowitz;
- **Atteinte néphrologique** :
 - Protéinurie isolée et transitoire pdt les épisodes fébriles
 - Néphropathies tubulo-interstitielles ou glomérulaires
 - IRA : rhabdomyolyse, hépatite cytolytique grave, Moschcowitz ou CIVD
- **Amylose AA**

Manifestations paracliniques

- 👉 Leucocytose (souvent > 20 000), neutrophiles
- 👉 Syndrome inflammatoire **VS** ↑, **CRP** ↑
- 👉 Cytolyse hépatique
- 👉 Ferritine particulièrement ↑ (> 10 000), fraction glycosylée ↓ (<20%)
- 👉 **Anémie et thrombocytose** parfois dans un tableau gravissime de **CIVD** (fibrinogène et facteurs de coagulation bas) ou de **SAM** (hyperplasie médullaire histiocytaire, hémophagocytose)
- 👉 Élévation des fractions **C3 C4** du complément
- 👉 **Pas de signe d'auto-immunité**
- 👉 **Bilans bactériologique et virologique négatifs**

Manifestations paracliniques

❖ Hyperferritinémie et effondrement de sa fraction glycosylée :

- **Hyperferritinémie :**

- Quelque soit le tx => Faible valeur prédictive

- **Effondrement de la fraction glycosylée :**

- ↓ 20-50% : S^d inflammatoires
- ≤ 20 % : MSA
 - se 78% ; sp 64%
 - se 67% ; sp 84% (↓ fraction glycosylée + Hyperferritinémie)
- Persiste pls sem / mois => intérêt Dg
- Peu influencé par l'activité de la maladie => pas un marqueur d'activité
- Pas pathognomoniques :
 - Infections graves
 - SAM

Diagnostic et diagnostic différentiel

**Diagnostic : souvent
évoqué, difficile à poser**



Diagnostic et diagnostic différentiel

Diagnostic essentiellement **CLINIQUE**, par élimination des diagnostics différentiels :

- Sepsis (prélèvements stériles)
- Hémopathie/cancer
- Autre pathologie inflammatoire systémique (spondylarthropathies et connectivites surtout)



Diagnostic différentiel

Infections

- ♣ Septicémie à pyogènes
- ♣ Endocardite infectieuse
- ♣ Sepsis occulte ou profond : biliaire, colique ou urinaire
- ♣ Brucellose, tuberculose, yersiniose
- ♣ Hépatites virales, infection par le VIH, parasitose abcédée
- ♣ Maladie de Whipple

Néoplasies

- ♣ Lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien
- ♣ Lymphadénopathie angio-immunoblastique
- ♣ Cancers solides : rein, colon, poumon
- ♣ Syndromes myéloprolifératifs
- ♣ Syndromes paranéoplasiques

Maladies systémiques

- ♣ Vascularite à ANCA ou autre vascularite
- ♣ Arthrite réactionnelle ou post-streptococcique
- ♣ Myopathies inflammatoires, lupus érythémateux systémique
- ♣ Polyarthrite rhumatoïde séronégative
- ♣ Syndrome de Sweet
- ♣ Syndromes auto-inflammatoires héréditaires (fièvre méditerranéenne familiale, déficit partiel en mévalonate kinase, TRAPS)
- ♣ Sarcoïdose
- ♣ Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, pseudo-lymphome médicamenteux
- ♣ Syndrome de Schnitzler

Critères de classification

Maladie de Still de l'adulte

Critères diagnostiques (Yamaguchi, 1992)
≥ 5 critères dont 2 majeurs
(et exclusion d'autre maladie)

MAJEURS

- Fièvre > 39°, > 1 sem
- Arthalgies ≥ 2 sem..
- Rash évanescent typique
- Neutrophilie

MINEURS

- Odynophagie
- Adénopathie ou SMG
- Dysfonction hépatique
- Négativité facteurs rhumatoïdes et ANA

(sensibilité 80%, spécificité 93% VPP 87%, VPN 89%)

1. Absence d'infection, notamment sepsis profond et infection liée à l'EBV
2. Absence de néoplasie, notamment de lymphome
3. Absence de maladie inflammatoire, notamment de périartérite noueuse

Critères de classification

Maladie de Still de l'adulte

Critères diagnostiques (Fautrel, 2002)
≥ 4 critères majeurs ou 3 majeurs + 2 mineurs

MAJEURS

- Fièvre hectique > 39°
- Arthalgies
- Érythème fugace
- Pharyngite
- Neutrophilie > 80%
- **Ferritine glyquée < 20%**

MINEURS

- Rash maculopapuleux
- Leucocytes > 10 000

(sensibilité 81%, spécificité 98% VPP 97%, VPN 90%)

Tableau 1b. Performances des Critères de classification de maladie de Still de l'adulte.

Critères	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude (%)
Fautrel	87.0	97.8	88.7	97.5	96.1
Yamaguchi	96.3	98.2	94.6	99.3	98.5
Yamaguchi + Ferritinémie > N	100	97.1	87.1	100	97.6
Yamaguchi + Ferritine glycosylée < 20%	98.2	98.6	93.0	99.6	98.5

Formes évolutives

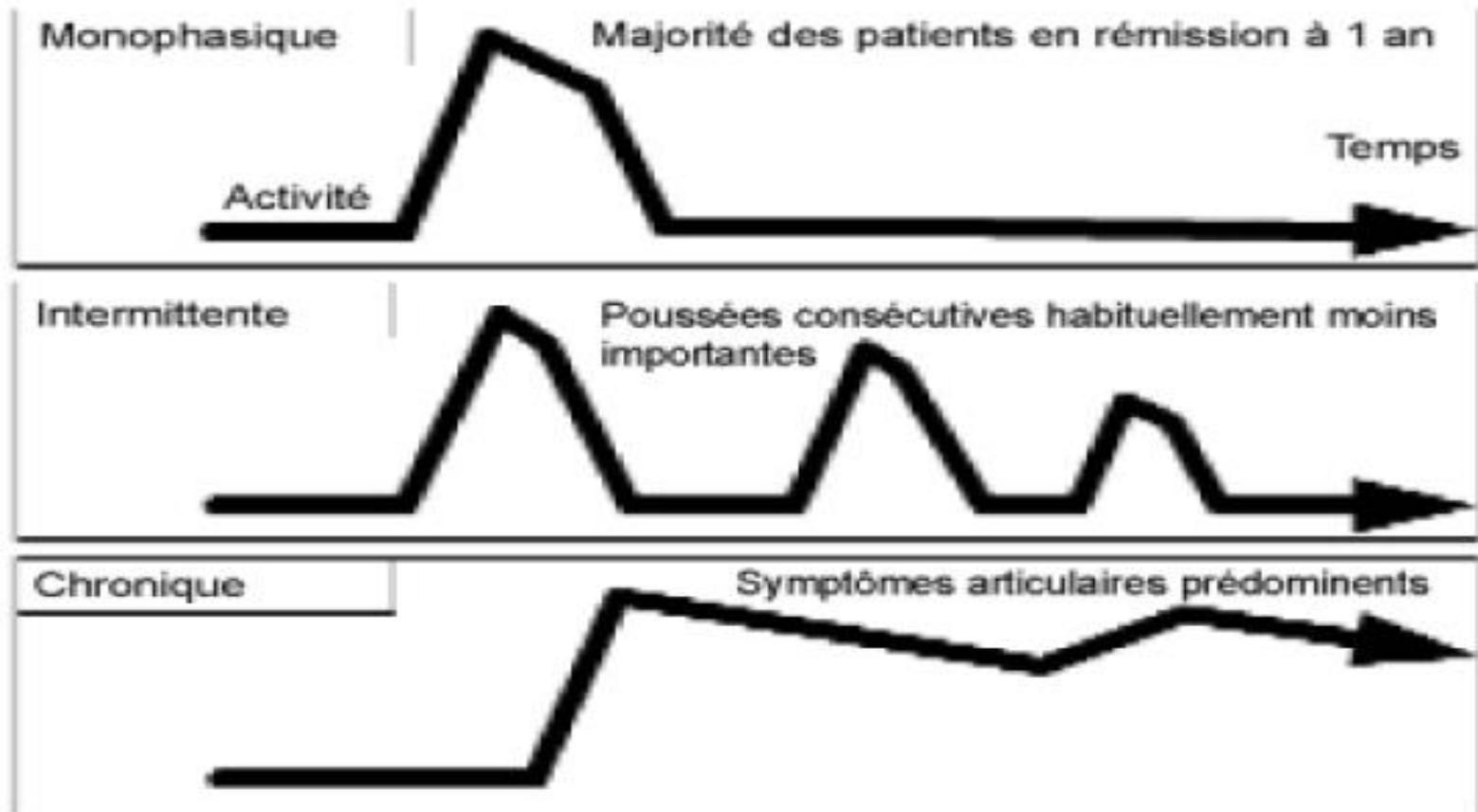


Figure 2. Principaux types d'évolution de la maladie de Still de l'adulte

Pronostic -Complication

- **Pronostic fonctionnel :**

- Essentiellement articulaire
- Tendance à l'amélioration
- Impact moins sévère / LES et PR.

- **Pronostic vital :**

- Atteinte hépatique, svt compliquée (CIVD, défaillance polyviscérale)
- Complications hématologiques :
 - purpura thrombotique thrombocyropénique
 - Hémophagocytose (SAM ou reHLH)
- Atteinte pulmonaire (SDRA)
- Amylose.
- Complications infectieuses / corticothérapie – IS

- **Facteurs pronostiques :**

- Polyarthrite ou atteinte articulaire proximale dans les 6 premiers mois d'évolution => plus mauvais pronostic
- Aucun autre facteur pronostique, clinique ou biologique, ne fait consensus.

Traitement

Traitements symptomatiques :

- Les antalgiques de palier 1 (paracétamol) ou 2 (paracétamol + codéine ou tramadol) : gérer les douleurs, et réduire (rarement masquer) les pics fébriles vespéraux.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :
 - efficacité importante et prolongée dans la maladie de Still de l'enfant, mais limitée chez l'adulte,
 - utilisés que dans les étapes initiales de la MSA.
 - l'indométacine pouvoir anti-inflammatoire semble légèrement supérieur aux autres AINS.
- L'aspirine à forte dose (3 à 4 g/j) n'a plus de place dans la prise en charge de la MSA
- Gestes locaux: infiltration de dérivés corticoïdes retard
- Les traitements non médicamenteux : apposition de glace sur les articulations ; relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques.

Traitement

1. Glucocorticoïdes :

- traitement de référence de la MSA
- efficacité est quasi constante, tant sur les symptômes cardinaux de la maladie que sur les complications viscérales, incluant le SAM.
- par voie orale sans dépasser 1 mg/kg d'équivalent prednisone.
- voie IV à la dose de 15 mg/kg de méthylprednisolone durant 1 à 3 jours si atteinte viscérale grave, de CIVD ou de SAM, avec un relai par de la prednisone orale (1 mg/kg/j)
- Maintien jusqu'à normalisation de la CRP, puis décroissance progressive et régulière (sans plateau) avec surveillance clinique et biologique avant chaque palier de décroissance.
(objectif 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et d'arrêt complet à 3 mois)
- A défaut, le patient doit être considéré en réponse inadéquate et un traitement de fond doit être envisagé

Traitement

2 - Inhibiteurs de l'IL-1

- ✓ utilisés dans les maladies liées à une hyperactivation de la voie de l'inflammasome.
- ✓ Deux molécules sont disponibles : l'IL-1 récepteur antagoniste (IL1-Ra) de synthèse ou **anakinra** (Kineret®), administré à la dose de **100 mg/jour en SC** et, un anticorps monoclonal anti-IL-1 le **canakinumab** (Ilaris®) administré à la dose de **150 mg/mois en SC**.
- ✓ utilisés en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.
 - réponse inadéquate à la corticothérapie et rechute lors de la décroissance rapide des corticoïdes (corticodépendance),
 - chez les patients naïfs de corticoïdes, de façon concomitante de la corticothérapie ou éventuellement seuls, après discussion en RCP
- ✓ L'efficacité des inhibiteurs de l'IL-1 est le plus souvent spectaculaire en quelques jours.
- ✓ La tolérance est globalement bonne mais 2 risques fréquents :
 - Les réactions au point d'injection avec l'anakinra: application de betaméthasone en topique et finissent par s'estomper après quelques semaines ;
 - Le risque infectieux comme avec les autres biothérapies immunomodulatrices.

Traitement

3- Inhibiteurs de l'IL-6

- ✓ tocilizumab (Roactemra®) efficacité rapide dans la MSA en termes d'activité inflammatoire de la maladie et d'épargne cortisonique.
- ✓ administré
 - En IV: 8 mg/kg/mois (ou 4 si neutropénie importante ou cytolyse hépatique)
 - ou en SC: 162 mg/semaine.
- ✓ utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.
- ✓ La tolérance: bonne avec principalement un risque infectieux, et risque de perforation digestive pauci-symptomatique (comme sous corticoïdes). Une réaction à la perfusion est possible et nécessite un ralentissement (et non un arrêt complet) de la perfusion. (moindre en SC).

Traitement

4- Methotrexate

- ✓ utilisé dans la MSA (comme la PR, soit 0,2 à 0,3 mg/kg/semaine), per os (jusqu'à 15 mg/sem) ou SC pour les doses supérieures .
- ✓ Dans la MSA, efficace en cas de cortico-dépendance (effet d'épargne cortisonique) ; efficacité meilleure dans les formes articulaires chroniques que dans les formes systémiques pures.
- ✓ Il peut être associé aux biothérapies ciblant l'IL-1 et l'IL-6.
- ✓ Longtemps trt de 2eme intention, actuellement trt additionnel des formes articulaires prédominantes .

Traitement

5- Autres thérapeutiques

- **Les anti-TNF-alpha** : 5 molécules sont actuellement disponibles. Ils ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques..
- **La ciclosporine A** : avant l'ère des biothérapies dans les formes systémiques prédominantes ou les SAM, avec une efficacité intéressante. La tolérance en limite l'intérêt mais peut aider dans certaines situations complexes ou réfractaires.
- **Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses**: n'ont plus de place étant donné l'efficacité des autres thérapeutiques disponibles.

Traitement

6-Traitement dont l'efficacité reste à définir

- **L'anti-IL18 – IL18 binding protein ou Tadekinig alpha:** (IL18 est une molécule impliquée dans les inflammasomopathies) nouvelle biothérapie qui a fait l'objet d'un essai thérapeutique ouvert dans la MSA, avec des premiers résultats encourageants.
- **Le rituximab et l'abatacept:** taux de remission d'environ de 33%
- **L'hydroxychloroquine, le leflunomide, l'azathioprine et D-penicillamine:** rapporté dans de très rare cas
- **Les inhibiteurs de janus kinase (baracitinib):** possible place dans l'arsenal thérapeutique des formes articulaires chroniques de la MSA

Traitements de fond

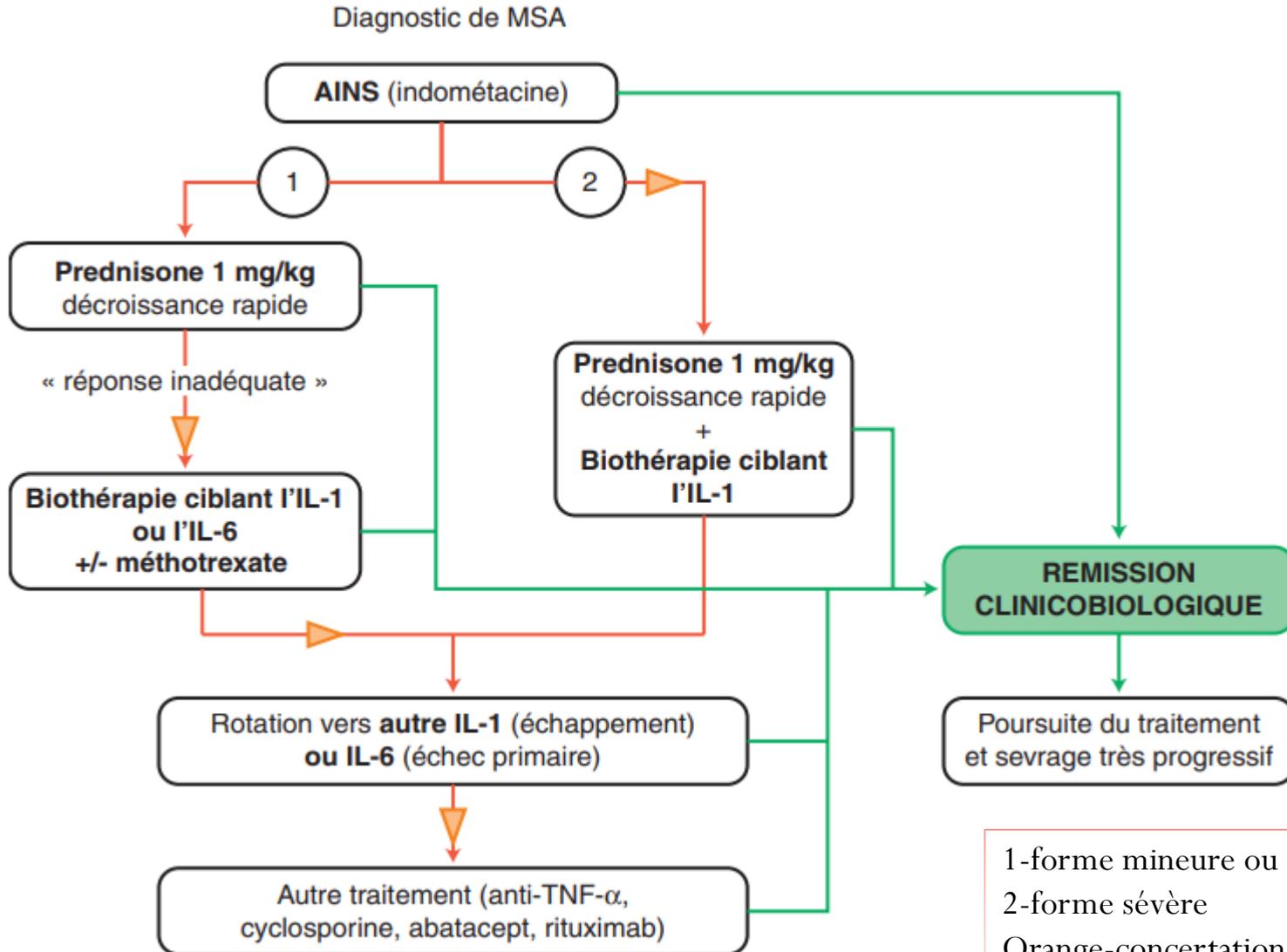
Tableau 4 : Traitements de fond de la maladie de Still de l'adulte.

Thérapeutiques	Dose	Latence d'effet	Effets indésirables
<i>Prednisone</i>	1 mg/kg/j per os Diminution progressive avec l'objectif d'atteindre une dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines Arrêt à 3 mois (si l'objectif n'est pas atteint, le patient est considéré en réponse inadéquate et un traitement de fond ciblé doit être envisagé)	Quelques heures à quelques jours	Prise de poids, sd cushing, diabète Infections Ostéoporose, ostéonécrose Risque vasculaire
<i>Méthyl-prednisolone</i>	15 mg/kg/j par voie IV, avec surveillance de l'ECG et du ionogramme sanguin, pendant 1 à 3 jours - principalement dans les formes viscérales graves ou associées à une CIVD ou un SAM - relai par prednisone 1 mg/kg/j par voie orale	Quelques heures	
<i>Inhibiteur IL-1 (IL-1 Ra)</i>	Anakinra : 100 (parfois 200) mg/j par voie SC Canakinumab : 150 (parfois 300) mg/mois par voie SC	Quelques jours	Infections, dont tuberculose Neutropénie Cytolyse hépatique Hypersensibilité
<i>Ac anti-IL 6R</i>	Tocilizumab : 8 mg/kg/mois par voie IV ou 162 mg/semaine par voie SC	4 à 8 semaines	Infections, dyslipidémies

Méthotrexate	10 mg à 25 mg par semaine per os (sans dépasser 0,3 mg/kg) (Voie SC si intolérance digestive ou réponse insuffisante per os (+30% d'efficacité)	4 à 8 semaines	Pneumopathie d'hypersensibilité Hépatopathie Aplasie si surdosage ou association accidentelle au Bactrim® Infections
Autres thérapeutiques			
Inhibiteurs TNF Ac anti-TNF ou récepteur soluble TNF	Infliximab : 3 à 5 mg/kg S0, S2, S6 puis toutes les 6 à 8 semaines (IV) Etanercept : 50 mg/7 jours (SC) Adalimumab : 40 mg/14 jours (SC) Certolizumab : 200 mg/14 jours (SC) Golimumab : 50 mg/28 jours (SC)	2 semaines	Infections, dont tuberculose Hypersensibilité
Ciclosporine A	2,5 à 3 mg/kg/j per os	1 à 2 mois	HTA, insuffisance rénale Hypertrichose

Traitement

Stratégie thérapeutique



Traitement

Stratégie thérapeutique

- En cas de rémission prolongée (> 6 mois), une décroissance des traitements de fond pourra être tentée, soit par réduction des doses (MTX ou biothérapie IV), soit par espacement des injections (biothérapies sous-cutanées).
- Aucun schéma précis de décroissance actuellement mais quelques règles de base :
 - ✓ la décroissance doit se faire molécule par molécule (par opposition d'une baisse de 2 agents de façon concomitante),
 - ✓ elle doit être progressive et ajustée sur l'activité de la MSA (signes cliniques et biologiques),
 - ✓ chaque palier doit être d'au moins 3 mois (voire plutôt 6 mois).

Traitement

Bilan pré thérapeutique :

- recherche d'un foyer infectieux,
- radiographie thoracique et QuantiFERON®
- examens biologiques : hémogramme, créatininémie, transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, glycémie à jeun, profil lipidique, sérologies virales (VIH, VHB et VHC), test de grossesse chez les femmes en âge de procréer,
- vérification des vaccinations et leur mise à jour à terme (en respectant la contreindication des vaccins vivants tant que les immunomodulateurs sont en cours).

Points forts

- La MSA est une maladie auto-inflammatoire complexe, dont la physiopathologie et l'origine sont mal connues.
- Il n'existe pas de signes d'auto-immunité au cours de la MSA.
- Pas de S° pathognomoniques de la maladie. Les S° cardinaux sont évocateurs, mais insuffisants pour affirmer définitivement le dg.
- Diagnostics différentiels nombreux: principalement les infections virales et les hémopathies
- Reste un dg d'élimination
- Le traitement qui doit être précoce repose sur la corticothérapie et la biothérapie.

Merci pour votre attention