

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 26 Septembre 2023

## **Maladie de Still de l'adulte**

*Dre Charlotte Girard-Guyonvarc'h, Rhumatologie*

Mr D, 49 ans, est en bonne santé habituelle malgré un léger surpoids et une dyslipidémie. Il consulte en avril 2015 pour polyarthralgies, état fébrile (39°C) et perte de 9kg, évoluant depuis 3 semaines.

Il présentait une odynophagie au début des symptômes, avec un rash cutané qu'il a traité par Voltarène.

Au status, une biarthrite de genou et une synovite du poignet droit sont observées. Le laboratoire montre un syndrome inflammatoire important, avec une anémie inflammatoire, une hyperleucocytose, des transaminases légèrement augmentées et une uricémie dans la norme.

La ponction du genou gauche est inflammatoire mais stérile, avec des cristaux d'urate.

Le diagnostic d'oligoarthrite goutteuse est posé. Il reçoit de la colchicine qui reste sans effet, alors que le voltarène apporte une réponse partielle. Un schéma dégressif de prednisone est démarré, mais sans amélioration, il est hospitalisé pour un bilan en mai 2015.

L'oligoarthrite et l'état fébrile sont toujours présents, plutôt le soir. Le rash peut alors être observé lors des poussées de fièvre: face interne des cuisses et des bras, tronc. Il est maculo-papulaire, discrètement érythémateux, non prurigineux, fugace...

- Le bilan auto-immun ainsi qu'infectieux restent complètement négatifs.
- Le CT thoraco-abdominal montre des adénopathies médiastinales et axillaires, avec une hépato-splénomégalie.
- La biopsie cutanée montre un infiltrat neutrophilique du derme.
- La ferritinémie s'élève à 9600 µg/l

Le diagnostic de maladie de Still de l'adulte est alors posé.

C'est une maladie auto-inflammatoire d'origine indéterminée. Elle est due à une activation "spontanée" de l'immunité innée, qui peut tout de même avoir des déclencheurs.

Elle n'a pas de cause génétique unique identifiée. Elle touche tous les sexes (1:1) et tous les âges, formant un continuum avec la version pédiatrique.

Trois formes principales sont décrites:

- Monocyclique: un seul épisode de poussée dans une vie
- Polycyclique: plusieurs poussées séparées par des intervalles de rémission complètes
- Chronique articulaire: très rare, provoque des carpites fusionnantes au poignet.

C'est une maladie très rare, avec une incidence de 0.16-0.4/100 000/année, pour une prévalence de 1-34cas/millions d'habitants.

C'est un diagnostic d'élimination, qui demande l'exclusion de causes infectieuses, néoplasiques (hémopathie maligne!), auto-immune et auto-inflammatoire.

## Symptômes

Symptom	Frequency (%)
<b>Arthralgia and/or arthritis</b>	<b>93</b>
Arthralgia	85
Arthritis	77
<b>Fever</b>	<b>87</b>
<b>Cutaneous rash</b>	<b>69</b>
Myalgia	58
Sore throat	55
Lymphadenopathies	42
Splenomegaly	40
Hepatomegaly	37

Girard et al. unpublished data  
Systematic Literature Review – 01.1990-09.2021

Le rash cutané est classiquement décrit comme maculo-papulaire, évanescent, rose saumon, situé au niveau du tronc et des membres supérieurs.

Un signe qui n'est pas retrouvé chez Monsieur D, c'est la sérosité. Elle peut provoquer péricardite, effusion pleurale ou péritonite...

← revue systématique de littérature effectuée par l'oratrice et collègues.

## Examens complémentaires usuels

Biologie	Imagerie
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ vitesse sédimentation, CRP</li> <li>- ↑ neutrophiles</li> <li>- ↑ transaminases</li> <li>- Hyperferritinémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Splénomégalie</li> <li>- Hépatomégalie</li> <li>- Adénopathies profondes</li> <li>- Épanchement pleural/péricardique</li> <li>- Atteinte pulmonaire parenchymateuse</li> </ul>

Des critères de classification sont établis par plusieurs auteurs. Ils peuvent être utiles en tant qu'aide au diagnostic. Ils reprennent les différents signes et symptômes susmentionnés.

Il n'y a pas encore de biomarqueur diagnostique validé... Cependant, au laboratoire de rhumatologie, l'oratrice et ses collègues travaillent sur la forme libre de l'interleukine 18, ainsi que sur la ferritine glycosylée, mais celle-ci est peu utilisée car peu claire.

Le protéine S100, comme la calprotectine, pourraient être de bon marqueurs.

## Complications

La maladie de Still peut se compliquer de pathologies graves... CIVD, tamponnade, myocardite, hépatite fulminante... et le syndrome d'activation macrophagique.

Ce dernier touche jusqu'à 15% des patients, avec une mortalité entre 10 et 41%.

Il provoque une forte fièvre persistante, avec une (pan)cytopénie, allant parfois au CIVD, et l'atteinte d'organe multiple peut provoquer un état confusionnel. Le syndrome se caractérise par un orage cytokinique, avec un fort relargage d'interféron  $\gamma$ .

Le traitement du syndrome passe par sa prévention en traitant la maladie de Still et le facteur déclenchant (viral, bactérien). Un passage aux soins intensifs et un traitement spécifique (VP16) peuvent être nécessaires.

Monsieur D était jusqu'à présent sous prednisone seule. Il est placé sous méthotrexate en septembre 2015, avec un sevrage progressif des corticoïdes.

- Juin 2016: rechute articulaire et cutanée → traitement compassionnel par IL-18BP, Tadekinig alpha, alors en cours d'essai.
- Juillet 2017: rupture de stock, relais par anti-IL6 (tocilizumab, Actemra)
- Septembre 2017, allergie cutanée sévère au tocilizumab → relais anti-IL1β (canakinumab), bonne réponse
- Octobre 2017: arrêt du méthotrexate suite à des perturbations hépatiques
- Avril 2018: rechute à l'arrêt de la prednisone → ad léflunomide, Arava (DMARD)
- Mars 2021: arrêt du léflunomide, car Mr D est inquiet des effets à long terme.
- Actuellement: En rémission sous canakinumab 300mg/4 semaines

### Traitement

Étant une maladie très rare, il n'y a pas beaucoup d'essais cliniques. Les premières lignes sont tirées d'expérience et les traitements biologiques de la forme pédiatrique.

- 1ère ligne: (AINS), corticoïdes
- 2ème ligne: csDMARDs → méthotrexate +++ so corticorésistance ou dépendance ou nécessite d'épargne corticoïde
- 3ème ligne: biologiques
  - (anti-TNF)
  - Anti IL 6 : tocilizumab
  - anti IL 1β : canakinumab, anakinra
  - IL-18BP
  - Anti-IFN gamma (MAS)
  - Anti IL-18/IL-1β: combiné en cours, Novartis
  - JAKi?

Les recommandations de l'EULAR sont amenées à changer cette organisation, avec une proposition de commencer les traitements biologiques dès le diagnostic.

L'[essai clinique](#) du professeur Gabay *et al*, teste l'IL18BP sur des patients déjà sous méthotrexate, soit une maladie avancée. 23 patients sont traités avec deux dosages différents, et après 3 semaines la moitié d'entre eux répondent au traitement.

Mr D présente des marqueurs inflammatoires élevés (ferritine, CRP), même lorsqu'il est considéré en rémission. Ceux-ci chutent drastiquement une fois sous IL-18BP. Son IL18 libre (et donc active) est élevée avant le traitement, et chute ensuite à 0.

### A retenir

- Maladie rare, potentiellement sévère, touchant toutes les tranches d'âges et les genres
- Y penser après exclusion des diagnostic différentiels
- En cas d'éléments évocateurs comme la triade fièvre, arthralgies, rash ou la polynucléose neutrophile, les tests hépatiques perturbés, l'hyperferritinémie.
- 1ère ligne: AINS, Prednisone >1,5mg/kg/j
- Demande d'avis spécialisé: [charlotte.girard@hcuge.ch](mailto:charlotte.girard@hcuge.ch) (avis ou consultation), plusieurs études en cours de recrutement

## Questions

- Quels sont les facteurs déclenchants?
- Surtout dans le syndrome d'activation macrophagique, EBV souvent en cause.
  
- Sans considérer les recommandations officielles ni le prix/remboursement du traitement, quel est le meilleur traitement actuel?
- Les IL18BP ne sont pas encore sur le marché...même si la biothérapie d'entrée et de plus en plus recommandée, certains malades peuvent être contrôlés avec une corticothérapie et un DMARD typique (méthotrexate).  
Pour des patients d'emblée sévères ou pour qui le méthotrexate ne va pas fonctionner, aller vers l'anti-IL1 $\beta$ , canakinumab.
  
- Quel est le prix du canakinumab?
- L'injection coûte 12'000 CHF, à hauteur d'une par mois.
  
- Le traitement peut-il être arrêté?
- Certaines formes sont monocycliques. L'arrêt peut être envisagé chez un patient en rémission depuis plusieurs années. Il doit absolument être suivi de près, biologiquement, car est à risque de rechute.
  
- Still, c'est qui?
- Mr Still est un pédiatre qui décrit cette maladie chez l'enfant au début du 19e. C'est Bywaters qui le décrit chez l'adulte un peu plus tard.



1/100

*Handwritten signature*

Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)