

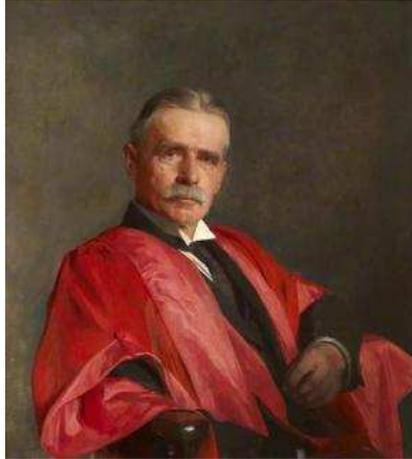
**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 7 mars 2017

Hôpital cantonal de Genève

**Maladie de Still de l'adulte : diagnostic et nouvelles options thérapeutiques**

Prof. C. Gabay



C'est en 1893 que le jeune médecin Georges Still (1868-1941) décrit dans sa thèse de doctorat la polyarthrite juvénile qui longtemps porta son nom...Maladie de Still...mais qui actuellement est connue sous le sigle de sJIA, soit systemic juvenile idiopathic arthritis.

En 1971, Eric Bywaters (1910-2003) rhumatologue britannique, décrit la maladie de Still de l'adulte...Adult Onset Still Disease soit AOSD.



Les 2 maladies sont caractérisées par de la fièvre, un rash cutané, des arthrites, une hépatosplénomégalie, des adénopathies et une sérosite.

Chez l'enfant, c'est 1.6-23 cas/10<sup>5</sup> habitants ; chez l'adulte, c'est 10 fois moins fréquent, soit 0.16-0.4 cas/10<sup>5</sup> habitants. C'est donc rare...

L'AOSD touche principalement le jeune adulte, entre 20 et 30 ans, autant les hommes que les femmes et sans préférence géographique sur le globe terrestre.

Contrairement aux maladies liées aux lymphocytes B et T, et aux autoanticorps qui sont des maladies autoimmunes touchant l'immunité acquise, l'AOSD touche l'immunité innée, c'est-à-dire les macrophages ; il n'y a pas de participation d'autoanticorps, et c'est ce qu'on appelle une maladie autoinflammatoire.

Il y a des maladies autoinflammatoires monogéniques comme la fièvre familiale méditerranéenne (FMF), ou les CAPS (Syndromes périodiques associés à la cryopyrine)...ou les maladies autoinflammatoires polygéniques comme l'AOSD, l'arthrite juvénile idiopathique (JIA) ou le syndrome de Schnitzler.

L'immunité innée concerne donc les macrophages qui sécrètent entre autres l'IL1, l'IL6 et l'IL18.

L'évolution de l'AOSD peut être monocyclique (30%), c'est-à-dire une seule poussée puis rémission...ou bien polycyclique (30%) c'est-à-dire plusieurs poussées séparées par des rémissions de durée imprévisible...ou bien encore chronique (40%)...c'est-à-dire sans rémissions.

Typiquement on retient le syndrome « Fever/Skin » associant des pics fébriles irréguliers associés à un rash évanescent (le plus souvent) mais possiblement prurigineux avec le phénomène de Koebner (le phénomène de Koebner est l'apparition sur le trajet d'une égratignure de nouveaux éléments d'une dermatose dont le sujet est déjà porteur.)

De plus, il y a une lymphadénopathie, des sérosites, l'hépatosplénomégalie et une atteinte articulaire pouvant aller jusqu'à des fusions (ankylose) au niveau du carpe ou des cervicales, qui sont pathognomoniques.

Les critères diagnostics les plus utilisés sont ceux de Yamaguchi (1992)

Critères majeurs :

- Fièvre > 39°C depuis plus d'1 semaine
- Arthralgie depuis plus de 2 semaines
- Rash cutané
- Leucocytose > 10'000/ml (avec 80% de PMN)

Critères mineurs

- Pharyngite, lymphadénopathie, ou râle
- élévation des enzymes hépatiques
- Absence d'ANA (Ac antinucléaires) et RF (Facteur rhumatoïde)

Il faut 5 critères dont au moins 2 critères majeurs pour poser le diagnostic.

(il faudrait aussi exclure une infection, une néoplasie ou une autre maladie rhumatologique...)

Le traitement comprend les AINS, puis la Prednisone, puis les DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs), en particulier le Méthotrexate.

Finalement il y a les « biologiques » tels antiTNF, anti IL1, anti IL6 que l'on administre souvent en rotation pour une meilleure efficacité.

On retrouve dans le sérum des patients l'AOSD une substance capable de stimuler la production d'IL1...et effectivement les « biologiques » anti IL1 comme l'Anakinra®, permettent une réponse chez 50% des patients.

Idem pour le Tocilizumab qui est un antiIL6...

L'IL18 a une histoire un peu particulière...Produite entre autres par les macrophages, elle est clivée, donc inactivée par une enzyme du nom de Caspase 1 (on y reviendra...).

L'IL18 a un inhibiteur direct naturel qui est l'IL18BP pour binding protein...D'habitude il y a plus d'IL18BP dans le sérum que d'IL18 et il ne se passe rien...mais si subitement l'IL18 est en excès, l'IL18 est dépassée et il y a inflammation.

Actuellement on a le moyen de doser l'IL18 libre (celle non fixée à l'IL18BP) grâce à un ELISA fabriqué par une « Biotech » et l'EPFL...

Quand le taux d'IL18 libre est élevé, la maladie est active, quand il est bas, la maladie est inactive.

La même « Biotech » a mis au point une IL18BP recombinante (Tadekinig alpha®) et des études sont actuellement en cours pour étudier la sécurité de son emploi chez des patients AOSD ayant une maladie résistante, et comparer 2 dosages : 80mg 3x/semaine (10 patients) à 160mg 3x/semaine (13 patients), pendant 12 semaines.

Pour le moment il y a peu d'effets secondaires et 30% de réponse articulaire.

C'est un début et c'est prometteur...

Un patient de 50 ans (non compris dans l'étude) a vu ses taux d'IL18 chuter 2 heures après l'injection de Tadekinig, avec normalisation progressive de sa CRP et de sa ferritine, avec une nette amélioration clinique au cours du temps.

A propos d'IL18, faut signaler le syndrome d'activation macrophagique (ou « orage cytokinique ») primaire ou secondaire (infections, néoplasies, maladies systémiques), caractérisé par une cytopénie, une hépatosplénomégalie et une coagulopathie, avec une mortalité supérieure à 50%.

Dans ce syndrome, les taux d'IL18 sont encore plus élevés que dans l'AOSD.

En laboratoire, les souris déficientes en IL18BP font un syndrome d'activation macrophagique qui peut être contrecarré en leur administrant le Tadekinig alpha.

Un autre cas clinique d'un bébé de 2 mois avec une mutation du gène NLCR4 codant pour un récepteur participant à la maturation de l'enzyme Caspase 1 (citée avant) servant à cliver l'IL18, présente une importante atteinte digestive inflammatoire.

Là aussi, grâce à l'administration d'IL18BP recombinante (Tadekinig alpha), la CRP et la ferritine chutent, l'hémoglobine remonte et surtout l'atteinte digestive se corrige...

Du point de vue du concept physiopathologique, de l'invention d'un test, puis du remplacement de la substance déficiente par une protéine issue du génie génétique, avec finalement les essais cliniques et la commercialisation... toute cette démarche est remarquable du point de vue scientifique... même si le Prof Gabay pense que la solution thérapeutique réside plus dans l'administration d'Ac monoclonaux pour bloquer l'IL18 que dans la prescription de IL18BP recombinante...

On retiendra la grande clarté de l'exposé...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)