

Un cas atypique d'arthrite juvénile idiopathique systémique

An atypical case of systemic juvenile idiopathic arthritis

V. Weber¹, L. Goffin², A. Kolivras³, C. Adler⁴ et G. Casimir⁵

¹Service de Pédiatrie, H.U.D.E.R.F., ²Rhumatologie pédiatrique, H.U.D.E.R.F., ³Département interhospitalier de Dermatologie, C.H.U. Saint-Pierre, C.H.U. Brugmann et H.U.D.E.R.F.,

⁴Service de Pédiatrie, C.H.U. Saint-Pierre, ⁵Service de Pneumologie pédiatrique, H.U.D.E.R.F., ULB

RESUME

L'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) est une maladie rare, auto-inflammatoire et chronique de l'enfant. Le tableau associe la présence d'une arthrite touchant au moins une articulation, à une fièvre quotidienne d'une durée minimum de 2 semaines et à l'un des signes suivants : adénopathies, hépatomégalie, sérosite ou éruption cutanée. Les symptômes systémiques sont souvent prépondérants initialement, en l'absence d'arthrite avérée qui peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines ou mois. L'éruption typique est maculo-papuleuse rosée discrète et fugace.

Nous présentons un cas atypique d'AJIS, dont l'éruption se présente comme une urticaire persistante et prurigineuse. Une arthrite du coude n'est apparue qu'un mois après le début de l'affection.

Ce cas illustre la difficulté du diagnostic qui ne peut être posé qu'après l'exclusion de pathologies plus courantes (infectieuses) et plus graves (héματο-oncologiques).

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 511-4

ABSTRACT

The systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) is a rare, auto-inflammatory and chronic childhood disease. Arthritis of at least one joint is associated with a daily fever lasting more than two weeks and with one of the following signs: lymphadenopathy, hepatomegaly, serositis, or skin rash. Systemic symptoms are often initially preponderant, in the absence of arthritis than can occur weeks or months later. The typical rash is maculopapular discrete, fleeting and dew.

We present an unusual SJIA case, where the rash, like urticaria, presents itself as persistent, itchy hives. An arthritis of the elbow appeared only one month after the onset of the disease.

This case illustrates the difficulty of diagnosis, which can only be made after the exclusion of more common (infectious) and severe (hemato-oncology) diseases.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 511-4

Key words : systemic juvenile idiopathic arthritis, neutrophilic dermatosis urticaria, persistent urticaria, differential diagnosis

CAS CLINIQUE

Une fille âgée de 4 ans est hospitalisée pour mise au point d'une douleur de la cheville gauche depuis trois jours avec une impotence fonctionnelle progressive, sans notion de traumatisme, dans un contexte de légère pyrexie. Elle ne présente pas d'autre symptôme. Il n'y a pas d'antécédent notable, mis à part une varicelle quinze jours avant l'admission. A l'examen clinique, la palpation et la mobilisation de la cheville sont douloureuses, mais on n'observe pas de signe inflammatoire local. Un syndrome inflammatoire avec

élévation modérée de la vitesse de sédimentation (VS 46 mm/h et CRP 26 mg/L) est observé à la biologie. La radiographie et l'échographie de la cheville sont sans particularités.

Devant l'hypothèse initiale d'une ostéomyélite de la cheville, elle est traitée par oxacilline par voie intraveineuse, associé à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). On observe une résolution rapide des plaintes douloureuses de la cheville moins de 24h après le début du traitement. Cependant, la pyrexie persiste, marquée par un à deux pics s'élevant jusqu'à

40 °C en fin de soirée. L'enfant est alors apathique et on peut observer une éruption maculo-papuleuse rosée sur le tronc et les membres. L'éruption est d'abord fugace, apparaissant lors des pics fébriles et spontanément résolutive endéans quelques heures, puis permanente (figures 1 et 2). Cette éruption est prurigineuse et persiste malgré un traitement antihistaminique. Par la suite, la patiente se plaint de myalgies et d'arthralgies plus diffuses dans les membres inférieurs, surtout présentes au repos. On note également la présence d'un dérouillage articulaire matinal, mais toujours sans arthrite clinique. Au jour 4, le syndrome inflammatoire se majore (CRP 134 mg/L et VS 53 mm/h) alors que l'hémogramme reste dans les normes (Hb 11,5 g/dL, Plq 205.000 / μ L, GB 14.190 / μ L, ferritine 2.977 μ g/L, fraction glycosylée de la ferritine 11 %) et les hémocultures reviennent négatives. La scintigraphie osseuse ne montre pas de foyer d'hyperfixation osseux ou articulaire.



Figures 1 et 2 : Lésions érythémato-papuleuses urticariennes, persistantes et prurigineuses sur les membres et le tronc.

En l'absence d'arguments radiologiques, microbiologiques et isotopiques confirmant l'hypothèse d'une ostéomyélite de la cheville, l'antibiothérapie est arrêtée au jour 5.

Devant ce tableau d'arthralgies, la possibilité d'une arthrite réactionnelle infectieuse ou post-infectieuse est évoquée. Les anticorps antistreptococciques et les sérologies des principaux germes supputés (*Mycoplasme*, *Borrelia*, *Bartonella*, *Campylobacter*, EBV, CMV et Parvovirus) sont non contributifs, de même que les coprocultures (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*).

Après deux semaines d'une pyrexie continue d'origine indéterminée, une première poussée inflammatoire dans le cadre d'une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire est envisagée.

La patiente ne présente pas les critères cliniques et biologiques (absence de facteurs antinucléaires (FAN) et d'hypocomplémentémie) permettant de retenir le diagnostic de lupus érythémateux disséminé.

Il n'y a pas de faiblesse musculaire ou d'élévation des CPK pouvant suggérer une dermatomyosite

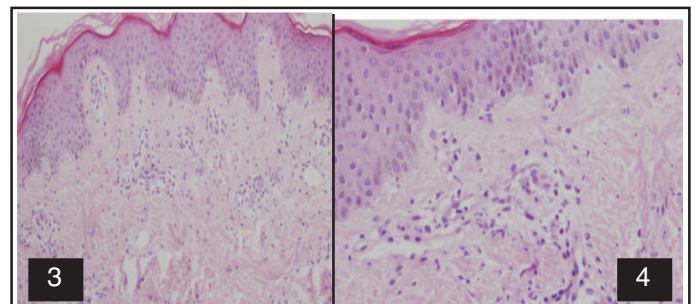
juvénile. L'atteinte cutanée n'est par ailleurs pas caractéristique.

Enfin, une arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) est évoquée. L'éruption est toutefois peu évocatrice de par son caractère persistant et prurigineux et l'enfant ne présente pas d'arthrite avérée. La patiente n'a par ailleurs ni adénopathie, ni hépatosplénomégalie, ni signes de sérosité.

On ne retrouve aucune notion de fièvre récurrente, de poussées inflammatoires, d'éruption récidivante parmi les antécédents personnels et familiaux, rendant ainsi le tableau de TRAPS (syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale) ou de cryopyrinopathie moins probable.

Une leucémie aiguë, un lymphome ou un neuroblastome doivent être envisagés au vu de la gravité du diagnostic et devant l'absence de thrombocytose et d'hyperleucocytose attendues lors d'une inflammation prolongée. Aucun blaste n'est retrouvé au frottis sanguin.

Etant donné le caractère persistant et inhabituel de l'éruption, ainsi que sa résistance aux antihistaminiques, une biopsie cutanée est réalisée. Elle se caractérise par la présence d'un infiltrat inflammatoire périvasculaire, péricapillaire et interstitiel. L'infiltrat contient des cellules mononuclées, des polynucléaires neutrophiles et quelques polynucléaires éosinophiles. Le derme est dépourvu d'œdème. On n'observe pas de nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux, lesquels préservent leur intégrité. Ces caractéristiques anatomo-pathologiques, dans le contexte clinique et biologique, permettent d'établir le diagnostic de dermatose urticarienne neutrophilique (DUN) (figures 3 et 4).



Figures 3 et 4 : Histologie de la biopsie cutanée à faible grossissement (figure 3) et fort grossissement (figure 4), coloration à l'hématoxyline-éosine ; infiltrat inflammatoire périvasculaire et dans un moindre degré interstitiel, comportant des cellules mononuclées et des polynucléaires neutrophiles. Le derme est dépourvu d'œdème significatif. Absence d'image de vasculite.

Sur base de la fièvre prolongée, des arthralgies bien qu'en l'absence d'arthrite, du syndrome inflammatoire majeur, de l'hyperferritinémie et de la DUN, le diagnostic d'AJIS est retenu.

Devant cette hypothèse, un traitement par AINS

à haute dose (ibuprofène à 40 mg/kg/j) est administré durant 3 semaines et on observe un contrôle incomplet de la pyrexie et de l'éruption. Ensuite, en raison d'un contrôle insuffisant de la symptomatologie et d'un syndrome inflammatoire qui se majore (VS à 96 mm/h), il est décidé de débiter une corticothérapie. Une ponction de moelle est réalisée au préalable afin d'exclure formellement une hémopathie maligne ou une hémophagocytose, étant donné des critères incomplets d'AJIS.

C'est l'apparition d'une arthrite clinique franche du coude, seulement un mois après les premiers symptômes, qui permettra de confirmer le diagnostic.

Sous Prednisolone à la dose de 2mg/kg/j, la patiente devient rapidement asymptomatique. Elle ne présente plus d'arthrite ni d'éruption cutanée.

Un an après les premiers symptômes, elle n'a pas présenté de nouvelle poussée inflammatoire et est presque totalement sevrée des corticoïdes.

DISCUSSION

Le diagnostic d'AJIS repose sur l'existence d'une arthrite persistante au moins 6 semaines, associée ou précédée par une fièvre quotidienne d'une durée de minimum 2 semaines et accompagnée d'au moins l'un des signes suivants pendant les 6 premiers mois : adénopathies, hépatomégalie et/ou splénomégalie, sérosité ou éruption cutanée fugace. Elle représente 10 à 20 % des arthrites juvéniles idiopathiques¹. Les signes systémiques peuvent être à l'avant-plan initialement en l'absence d'arthralgies ou d'arthrite. La fièvre a un profil typique, caractérisée par 1 ou 2 pics supérieurs à 38,5 °C survenant aux mêmes heures, suivie d'une chute rapide de la température en dessous de 37 °C. Le rash est présent dans 85 % des cas. Il s'agit généralement de papules ou macules saumonées discrètes et fugaces, mais rarement prurigineuses et aussi permanentes que chez notre patiente^{2,3}. Certaines séries rapportent la présence d'un rash prurigineux chez 5 % des patients ainsi qu'un infiltrat neutrophilique à la biopsie⁴. L'absence d'œdème intradermique et la paucité en polynucléaires éosinophiles dans la biopsie de notre patiente plaident en défaveur d'une urticaire. L'absence de lésion des vaisseaux permet d'exclure une vasculite. La richesse en polynucléaires neutrophiles dans ce contexte clinique est évocatrice d'une DUN. Cliniquement, les lésions urticariennes sont plus persistantes que dans l'urticaire commune. Elles sont souvent accompagnées de symptômes systémiques (arthralgies, fièvre, asthénie) et résistantes au traitement par antihistaminiques. Les DUN sont fortement associées aux affections systémiques auto-inflammatoires tels que l'AJIS, mais également au lupus érythémateux systémique et aux syndromes de fièvre périodique associés à la cryopyrine (CAPS)^{2,5}.

Dans l'AJIS, l'enfant peut présenter initialement des arthralgies intenses à caractères inflammatoires, sans arthrite clinique franche, ce qui rend le diagnostic

moins aisé.

Dans ce cas-ci, une RMN articulaire, plus sensible que l'examen clinique et que la radiographie aurait sans doute permis d'objectiver une synovite infra clinique de la cheville et d'exclure une ostéomyélite.

Il n'existe aucun test laboratoire spécifique de l'AJIS ; il s'agit avant tout d'un diagnostic d'exclusion reposant sur l'association de signes cliniques dans un contexte inflammatoire^{6,7}. L'hyperferritinémie est souvent présente, mais rencontrée dans beaucoup d'autres circonstances, elle reste cependant assez évocatrice du diagnostic lorsqu'elle est majeure (plus de 5 fois la normale) et accompagnée d'une fraction glycosylée de la ferritine effondrée (< 20 %).

Selon les recommandations de l'*American College of Rheumatology* en 2013, le traitement de l'AJIS doit varier selon l'expression de la maladie : la prépondérance des symptômes articulaires ou des signes systémiques ainsi que la complication éventuelle par un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Les patients présentant principalement des manifestations systémiques, mais peu d'atteinte articulaire, peuvent être traités initialement par AINS, glucocorticoïdes systémiques (ou par l'Anakinra, antagoniste du récepteur à l'IL-1, mais non disponible en Belgique). Le choix se fait selon l'activité et le pronostic de la maladie⁸. Les manifestations systémiques étant à l'avant plan chez notre patiente et l'atteinte articulaire peu intense, il fut décidé de la traiter initialement par AINS. Toujours selon ces recommandations, si l'activité de la maladie persiste après un mois de traitement, le traitement peut être remplacé par des glucocorticoïdes systémiques ou par de l'Anakinra. La dose de 2 mg/kg/j de Prednisolone a été administrée à notre patiente pour obtenir un meilleur contrôle des signes systémiques et du syndrome inflammatoire.

En cas de corticodépendance, l'ajout d'un traitement de fond à visée d'épargne cortisonique doit être considéré. Au-delà des traitements de fond classiques tels que le méthotrexate, dont l'efficacité est souvent incomplète, nous disposons actuellement de traitements biologiques de nouvelle génération, visant à bloquer la production excessive de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6) retrouvées dans ces affections. Des molécules telles que l'Anakinra ou le canakinumab ont démontré leur efficacité dans les AJIS en bloquant l'IL-1, de même que le tocilizumab en inhibant l'IL-6^{9,10}. Le pronostic de cette pathologie s'est spectaculairement amélioré depuis l'arrivée de ces nouvelles biothérapies. On note également une très bonne réponse des dermatoses urticariennes neutrophiliques (DUN) à ces agents².

CONCLUSION

Ce cas clinique, présente une forme atypique d'AJIS dont l'éruption se présente comme une urticaire persistante et prurigineuse. Il illustre l'importance d'une

démarche diagnostique prudente et par étape : l'exclusion des pathologies les plus courantes (infectieuses) et les plus sévères (hématologiques) avant le diagnostic d'une maladie rare, mais invalidante qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire et chronique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
2. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. A variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 cases and review of the literature. *Medicine* 2009;88:23-31.
3. Prendiville JS, Tucker LB, Cadral DA, Crawford RI. A pruritic linear urticarial rash, fever, and systemic inflammatory disease in five adolescents: adult-onset still disease or systemic juvenile idiopathic arthritis sine arthritis? *Pediatr Dermatol.* 2004;21(5):580-8.
4. Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam.* 2012;2012:271569.
5. Webb K, Hlela C, Jordaan HF, Suliman S, Scriba T, Lipsker D *et al.* A Review and Proposed Approach to the Neutrophilic Dermatoses of Childhood. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(4):437-46.
6. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T *et al.* Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008;35(2):343-8.
7. Bader-Meunier B, Wouters C, Job-Deslandre C, Cimaz R, Hofer M, Pillet P *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arch Pediatr.* 2010;17(7):1090-4.
8. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y *et al.* 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499-512.
9. Bader-Meunier B, Quartier P. New treatments for idiopathic juvenile arthritis. *Arch Pediatr.* 2009;16(12):1607-11.
10. Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1405-13.

Correspondance et tirés à part :

V. WEBER
H.U.D.E.R.F.
Service de Pédiatrie
Avenue Crocq, 15
1020 Bruxelles
E-mail : Valent.weber@gmail.com

Travail reçu le 30 octobre 2016 ; accepté dans sa version définitive le 20 janvier 2017.