

Evolution fatale d'une maladie de Still compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique

Adult Still's disease fatal evolution complicated with Macrophagic activation syndrome

Naji N., Ksir S., El Aissaoui A., El Khader S., El Aissate M., Zinebi A. et Moudden M.-K.

Service de Médecine interne, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc

RESUME

La maladie de Still de l'adulte est une affection auto-inflammatoire systémique rare. Il s'agit d'une maladie très hétérogène qui peut donner des complications systémiques avec défaillance multiviscérale, mettant en jeu le pronostic vital. Nous rapportons l'observation d'un homme de 37 ans hospitalisé devant la survenue d'une fièvre accompagnée de polyarthralgies inflammatoires et d'une éruption cutanée. Aucune étiologie infectieuse, néoplasique ou auto-immune n'était retenue au cours du bilan étiologique. La maladie de Still de l'adulte était évoquée et confortée par l'augmentation de la ferritinémie et la diminution de sa fraction glycosylée. Nonobstant, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) a abouti, malgré le bolus de corticothérapie, au décès du malade. Le SAM au cours de la maladie de Still de l'adulte devrait être évoqué et rapidement traité, d'autant plus qu'il peut engager le pronostic vital.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 164-8
Doi : 10.30637/2020.19-082

ABSTRACT

Adult Still's disease is a rare auto-inflammatory disorder. It is an extremely heterogeneous disease, which might entail systemic risk, with multiple organ failure, life threatening. In this observation, we report the case of a 37-years old man hospitalised for prolonged fever associated with inflammatory polyarthralgia and skin eruption. No aetiology has been found, notably infectious diseases, neoplasia or autoimmune diseases. Adult Still's disease was evoked and reinforced by high serum ferritin and low glycosylated ferritin. Notwithstanding, macrophagic activation syndrome led to the death despite corticosteroid bolus therapy. Macrophagic activation syndrome in adult Still's disease should be brought up and promptly treated, especially since it can be life threatening.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 164-8
Doi : 10.30637/2020.19-082

Key words : adult Still's disease, macrophagic activation syndrome

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une affection auto-inflammatoire systémique rare décrite pour la première fois au début des années 1970¹. Son incidence estimée varie entre 0,16 et 0,4 cas pour 100.000 selon les pays², avec une prévalence allant de 1 à 34 cas pour 1 million d'habitants au Japon et en Europe. La MSA se définit typiquement par l'association de 4 signes cardinaux : fièvre marquée, éruption cutanée évanescence maculopapuleuse de couleur

rose-saumon, arthralgies ou arthrites et hyperleucocytose $\geq 10.000/mm^3$ à polynucléaires neutrophiles². À ces éléments peuvent s'associer d'autres signes cliniques et biologiques³. L'exclusion d'une infection, d'un processus néoplasique ou de toute autre maladie inflammatoire est nécessaire avant de retenir ce diagnostic⁴. L'hétérogénéité de cette maladie mène souvent à une errance diagnostique et thérapeutique et retarde la prise en charge thérapeutique ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

OBSERVATION

Il s'agit d'un homme de 37 ans, tabagique chronique à raison de 6 paquets/semaine. Il a bénéficié d'une amygdalectomie à l'âge de 10 ans.

Il est hospitalisé dans le Service de Médecine interne pour prise en charge d'une fièvre prolongée. Le début de la symptomatologie remonte à un mois, par l'installation progressive d'une dysphagie et d'une éruption cutanée maculo-papuleuse intéressant les deux membres inférieurs associées à des sueurs nocturnes, le tout évoluant dans un contexte de fièvre à aggravation nocturne et d'altération de l'état général (asthénie et amaigrissement non chiffré). A l'examen clinique, le patient est asthénique, fébrile à 39°C, pesant 61 kg (pour un poids antérieur de 70 kg). Les conjonctives sont normo-colorées, l'examen cutanéomuqueux montre une éruption cutanée maculo-papuleuse érythémateuse confluyente de grande taille diffuse des deux membres inférieurs. L'examen des aires ganglionnaires trouve deux adénopathies cervicales postérieures, à droite mesurant 1 cm et du côté gauche mesurant 1,5 cm. L'examen ostéo-articulaire trouve une douleur à la mobilisation sans arthrite. Le bilan biologique objective une pancytopenie associant une leucopénie à 1.560 éléments/ μ l (polynucléaires neutrophiles 52 %, lymphocytes 42,3 %), une anémie à 9,1 g/dl normochrome microcytaire, une thrombopénie à 101.000 éléments/ μ l, la CRP était à 160 mg/l, la VS à 44 mm/h, l'interféron (IFN) gamma était à 10,26 UI/ml, les compléments C3 à 1,99 g/l et C4 à 0,41g/l. Le bilan hépatique a objectivé une cytolyse et une cholestase, des LDH à 280 UI/l, une ferritine à 334 μ g/l. La recherche de *Chlamydia trachomatis* est négative. Les sérologies HIV, CMV, EBV et hépatiques sont négatives. Les hémocultures reviennent positives pour *Staphylococcus epidermidis* d'où instauration d'une antibiothérapie. Le bilan auto-immun est négatif (anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïdes et anti-peptides citrullinés, anticorps anti-antigènes solubles). Il n'existait aucun argument biologique franc pour une hémopathie. La biopsie ostéo-médullaire est normale. Les marqueurs tumoraux sont négatifs. La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est normale. L'échographie transthoracique objective un épanchement péricardique de moyenne abondance sans signes de compression.

Devant l'aspect des lésions dermatologiques et la fièvre fébrile persistante, on a évoqué une Rickettsiose d'où la décision de mettre le patient sous doxycycline, ciprofloxacine malgré la sérologie négative. L'évolution est marquée par une légère amélioration avec disparition de l'éruption cutanée mais persistance des pics fébriles survenant de façon intermittente, une diminution de la CRP arrivant à 50 mg/l, une normalisation des transaminases ainsi que du taux des globules blancs (GB) (4.050 éléments/ μ l) et des plaquettes (329.000 éléments/ μ l) en dehors de la persistance d'une anémie avec un taux d'hémoglobine à 9,9g/dl. Un mois plus tard, le patient a présenté une rechute faite de fièvre à 40°C avec épistaxis, une

pancytopenie avec des GB à 910 éléments/ μ l, une thrombopénie à 73.000/ μ l, une anémie à 6,7 g/dl hypochrome microcytaire, une cytolyse et cholestase hépatique et une hypertriglycéridémie. La ferritinémie est à 2.000 μ g/l et la ferritine glycosylée à 200 μ g/l soit 10 %. L'échographie abdominale objective une splénomégalie avec adénopathie au niveau du hile hépatique. Le diagnostic d'une maladie de Still compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) est fortement suspectée. Le H-score proposé récemment pour le diagnostic de SAM chez l'adulte⁵ trouve alors toute son utilité dans cet situation ; il était à 206 (probabilité de 91,5 %). Le patient est hospitalisé au service de réanimation, il reçoit de la méthylprednisolone à raison de 15 mg/kg/j en bolus pendant 3 jours. L'évolution est marquée par l'apparition d'une défaillance multiviscérale qui a mené au décès du patient (figures et tableau).

DISCUSSION

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une affection auto-inflammatoire systémique rare¹. Son mécanisme physiopathogénique demeure encore obscur et mal compris. L'hypothèse de facteurs environnementaux et notamment infectieux est évoquée. En effet, plusieurs observations de MSA survenant après une infection ont été décrites, notamment après infection par le virus de la rubéole⁶. Des travaux récents sur les mécanismes physiopathologiques de la MSA mettent en évidence un rôle pivot des macrophages activés à l'origine d'une " tempête cytokinique " au cours de laquelle les interleukines 1, 6 et 18 jouent un rôle central^{7,8}.

Dans sa forme typique, la MSA associe 4 signes cardinaux : fièvre marquée, éruption cutanée évanescence maculopalpuleuse rose-saumonnée, arthralgies ou arthrites et hyperleucocytose $\geq 10.000/\text{mm}^3$ à polynucléaires neutrophiles². À ces éléments peuvent s'associer d'autres signes cliniques et biologiques^{2,3}. Parmi les signes biologiques les plus évocateurs on trouve la combinaison d'une hyperferritinémie avec un effondrement de la fraction glycosylée ≤ 20 %. Des critères de classification peuvent aider le clinicien dans la démarche diagnostique. Ceux de Yamaguchi puis de Fautrel *et al.* font référence^{9,10}. Notre patient aurait au moins 3 critères majeurs (fièvre prolongée, éruption cutanée, ferritine glycosylée ≤ 20 %) et 3 critères mineurs (splénomégalie échographique, cytolyse hépatique, négativité des facteurs antinucléaires et rhumatoïde). Dans notre observation, en l'absence de marqueur spécifique, pour affirmer la maladie de Still, il existe de nombreux éléments suggérant ce diagnostic, surtout en présence d'un bilan étiologique négatif et d'une ferritine glycosylée effondrée en-dessous de 10 % qui peut se voir à la fois dans la maladie de Still adulte et le SAM, ce qui consolide davantage notre diagnostic. Une étude monocentrique portant sur 12 patients atteints de SAM et 11 patients présentant une suspicion clinique et biologique d'un SAM a analysé la valeur diagnostique et pronostique d'un faible pourcentage de ferritine glycosylée dans le syndrome

Figures : Eruption cutanée maculo-papuleuse des deux membres inférieurs.



Tableau : Evolution des différents paramètres biologiques du patient.

	Bilan initial	Bilan de contrôle après antibiothérapie	Bilan après aggravation
Hb (g/dl)	9,1	9,9	6,7
GB (éléments/ μ l)	1560	4050	910
PLQ (éléments/ μ l)	101.000	329.000	73.000
CRP (mg/l)	160	50	200
Ferritinémie (μ g/l)	334	–	2.000
Ferritine glycosylée (%)	–	–	10 %
GOT (UI/l)	76	40	120
GPT (UI/l)	126	70	123

Hb : hémoglobine ; GB : globules blancs ; PLQ : plaquettes ; CRP : C-reactive protéine

hémophagocytaire ; le résultat de l'étude est en faveur de l'utilité de l'effondrement de la fraction glycosylée pour identifier les sujets à haut risque de mort précoce et donc nécessitant un traitement précoce¹¹.

Toutefois, le diagnostic de MSA reste difficile à poser du fait de la rareté de cette maladie et de l'absence de signes cliniques ou biologiques pathognomoniques, ce qui mène souvent à une errance et un retard diagnostique et thérapeutique. Dans une récente série rétrospective de 57 patients, le délai moyen du diagnostic était de 4 mois¹². Dans les cas de patients ayant une fièvre prolongée d'origine non déterminée, la majorité avait reçu une antibiothérapie avant de retenir le diagnostic de MSA¹³. La MSA est une maladie extrêmement hétérogène, tant dans son expression clinique que dans son profil évolutif et sa sévérité.

Des complications graves telles qu'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) peuvent engager le pronostic vital des patients. Le SAM ou syndrome d'hémophagocytose associe des signes cliniques, fièvre, hépato-splénomégalie, adénopathies et des anomalies biologiques (bi- ou pancytopenie, cytolyse hépatique, hypofibrinogénémie) à une image d'hémophagocytose sur un prélèvement cytologique ou histologique. Aucun de ces signes n'est spécifique ; cependant, l'association à une hypertriglycémie et une hyperferritinémie est fortement évocatrice. La physiopathologie du SAM n'est pas encore totalement comprise, la majorité des auteurs s'accordent aujourd'hui à dire qu'il s'agit d'une anomalie initiale du lymphocyte T et/ou des cellules NK, l'activation macrophagique étant secondaire^{14,15}. Sur le plan étiologique, de nombreux états pathologiques peuvent se compliquer de syndrome hémophagocytaire notamment processus infectieux, néoplasique ou dysimmunitaire. La maladie de Still de l'adulte constitue avec le lupus systémique l'une des rares affections pouvant se compliquer de syndrome hémophagocytaire¹⁶.

La prise en charge thérapeutique du SAM est non codifiée, en grande partie conditionnée par l'étiologie ou les pathologies associées¹⁷. Notre réflexion préthérapeutique était en faveur d'un traitement biologique type anti-IL-6 vu l'association avec la MSA. Cependant, l'aggravation rapide n'a pas permis l'introduction de la biothérapie. L'utilisation des anticorps visant les cytokines dans la maladie de Still, anti-TNF ou anti-IL-6 récepteur, voire des antagonistes du récepteur de l'IL-1, ne fait pas l'objet d'un consensus, puisqu'il y a des observations d'efficacité mais également de déclenchement d'un syndrome d'activation macrophagique souvent lié à une infection concomitante¹⁷.

Le pronostic du SAM reste sévère avec environ 50 % de mortalité¹⁸. Il dépend essentiellement du délai de prise en charge et de la pathologie sous-jacente¹⁹. Sur le plan biologique, l'existence d'une cytopénie profonde en particulier d'une thrombopénie sévère et d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est

associée à un mauvais pronostic et une mortalité plus élevée²⁰. Les autres facteurs pronostiques sont une ferritinémie supérieure à 500 g/L, une cholestase, des taux élevés de TNF et d'IFN²⁰.

CONCLUSION

Le SAM dans la maladie de Still doit être évoqué devant tout syndrome fébrile avec cytopénies, notamment en présence d'une hypertriglycémie et hyperferritinémie qui sont fortement évocateurs. La gravité de ce syndrome impose un traitement sans délai vu la mise en jeu du pronostic vital.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121-33.
2. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):773-92.
3. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's Disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708-22.
4. Newkirk MM, Lemmo A, Commerford K, Esdaile JM, Brandwein S. Aberrant Cellular Localization of Rubella Viral Genome in Patients With Adult Still's Disease-A Pilot Study. *Autoimmunity.* 1993;16(1):39-43.
5. Jamilloux Y. *Maladie de Still de l'adulte.* EMC. 2019.
6. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult Onset Still's Disease and Viral Infections. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(9):764-7.
7. Arlet JB, Boutin Le Thi Huong D, Pouchot J, Piette JC. Current Concepts on the Physiopathology of Adult-Onset Still's Disease. *Rev Med Interne.* 2005;26(7):549-56.
8. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. *Int J Inflam.* 2012;2012:879020.
9. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H *et al.* Preliminary Criteria for Classification of Adult Still's Disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30.
10. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Anne Bissery A, Rioux C *et al.* Proposal for a New Set of Classification Criteria for Adult-Onset Still Disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(3):194-200.
11. Nabergoj M, Marinova M, Binotto G, Brugnaro L, Zaninotto M, Plebani M *et al.* Diagnostic and Prognostic Value of Low Percentage of Glycosylated Ferritin in Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-Center Study. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(6):620-4.
12. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I *et al.* Adult-onset Still Disease: Manifestations, Treatment, Outcome, and Prognostic Factors in 57 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(2):91-9.
13. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk R, Ozdogan H *et al.* Fever of Unknown Origin: A Review of 20 Patients With Adult-Onset Still's Disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22(2):89-93.
14. Karras A, Hermine O. Hemophagocytic Syndrome. *Rev Med Interne.* 2002 ;23(9):768-78.

15. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012; 63:233-46.
16. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, Adachi T, Murakawa Y, Kobayashi S. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol.* 1997;24:1645-8.
17. Papo T. Syndromes hémophagocytaires: syndrome d'activation des macrophages. EMC. (2018).
18. Thauinat O, Delahousse M, Fakhouri F, Martinez F, Stephan JL, Noël LH *et al.* Nephrotic Syndrome Associated With Hemophagocytic Syndrome. *Kidney Int.* 2006;69(10):1892-8.
19. Takahashi N, Chubachi A, Kume M, Hatano Y, Komatsuda A, Kawabata Y *et al.* A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol.* 2001;74(2):209213.
20. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T *et al.* Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol.* 1997;59(4):24753.

Correspondance :

N. NAJI
Hôpital militaire Moulay Ismail
Service de Médecine interne
BP S15
Meknès, Maroc
E-mail : najinouira@gmail.com

Travail reçu le 8 novembre 2019 ; accepté dans sa version définitive le 3 mars 2020.