

# Complication hépatique et pulmonaire de la maladie de Still déclenchée pendant la grossesse

*Hepatic dysfunction and pulmonary involvement in a patient with adult onset Still disease, triggered by pregnancy*

RUKUNDO L.<sup>1</sup> et SIMON P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Haute Senne, site Tillérlau

<sup>2</sup>Service de Gynécologie-Obstétrique, H.U.B - Hôpital Erasme  
Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

La maladie de Still est une affection auto-inflammatoire rare dont le déclenchement peut être favorisé par la grossesse. Nous rapportons le cas d'une patiente de 35 ans ayant eu une première manifestation d'une maladie de Still de l'adulte (*Adult Onset Still Disease* (AOSD)) au troisième trimestre de grossesse compliquée d'une pneumopathie et d'une hépatite aiguë. Le diagnostic d'AOSD a été posé face à des arthromyalgies, une pyrexie et un syndrome inflammatoire associée à une hyperferritinémie et après exclusion d'autres étiologies probables. Un traitement par méthylprednisolone (1 mg/kg) a permis la diminution du syndrome inflammatoire. À notre connaissance, ce cas semble être le premier cas rapportant une cytolysé hépatique importante (40 x la normale) dans un contexte d'AOSD déclenché pendant la grossesse.

Rev Med Brux 2024; 45 : 40-45

Doi : 10.30637/2024.22-037

Mots-clés : maladie de Still de l'adulte, grossesse, troisième trimestre, foie, transaminases

## ABSTRACT

Adult onset Still's disease (AOSD) is a rare auto-inflammatory disorder which onset can be triggered by pregnancy. We report a rare case of primary manifestation of AOSD in the third trimester of pregnancy complicated by pneumopathy and acute hepatitis. Arthromyalgia, pyrexia and an inflammatory syndrome associated with hyperferritinemia prompted the diagnosis of AOSD, after excluding other probable diagnosis. Treatment with methylprednisolone (1mg/kg) was started with a good response. To the best of our knowledge, this case appears to be the first reporting such a significant hepatic cytolysis (40x normal) in the context of AOSD triggered during pregnancy.

Rev Med Brux 2024; 45: 40-45

Doi: 10.30637/2024.22-037

Key words: adult-onset still's disease, pregnancy, third trimester, liver, transaminases.

## INTRODUCTION

La forme systémique de la maladie de Still est une maladie auto-inflammatoire rare qui touche des patientes jeunes en âge de procréer<sup>1</sup>. Son incidence est estimée à 0,16 cas pour 100.000 personnes<sup>2</sup>. L'étiopathologie exacte de cette maladie est méconnue mais résulterait d'un dysfonctionnement immunitaire, déclenché par des facteurs environnementaux tels que la grossesse et les infections<sup>1-3</sup>.

Nous décrivons un rare cas de primo-manifestation d'AOSD au troisième trimestre de grossesse compliquée d'une pneumopathie et d'une hépatite aiguë.

## CAS CLINIQUE

Une patiente maghrébine, trentenaire, primipare et enceinte de 31 semaines d'aménorrhée se plaignait d'arthromyalgies diffuses et invalidantes à la consultation prénatale de routine. Trois jours avant sa visite médicale, la patiente avait présenté une odynophagie et un rash maculaire fugace, non prurigineux, sous forme de plaques rosées s'étendant d'abord au niveau des extrémités puis au reste du corps. Elle avait également une pyrexie objectivée jusqu'à 39°C, des frissons et un œdème diffus aux membres inférieures. Elle n'avait pas de notion de contagé infectieux et n'avait pas d'antécédents notoires.

La biologie montrait un syndrome inflammatoire et une hyperferritinémie importants (figure 1). Un bilan infectieux étendu (examens des urines et hémocultures répétées stériles, frottis nasopharyngés négatifs pour les virus respiratoires dont SARS-CoV-2 et Influenza A et B, recherche de bacilles de Koch ainsi que sérologies EBV, CMV, VIH, VHC, VHB, parvovirus B19 négatives) a été réalisé. Une antibiothérapie empirique à base d'amoxicilline/acide clavulanique et de clarithromycine, a été débutée.

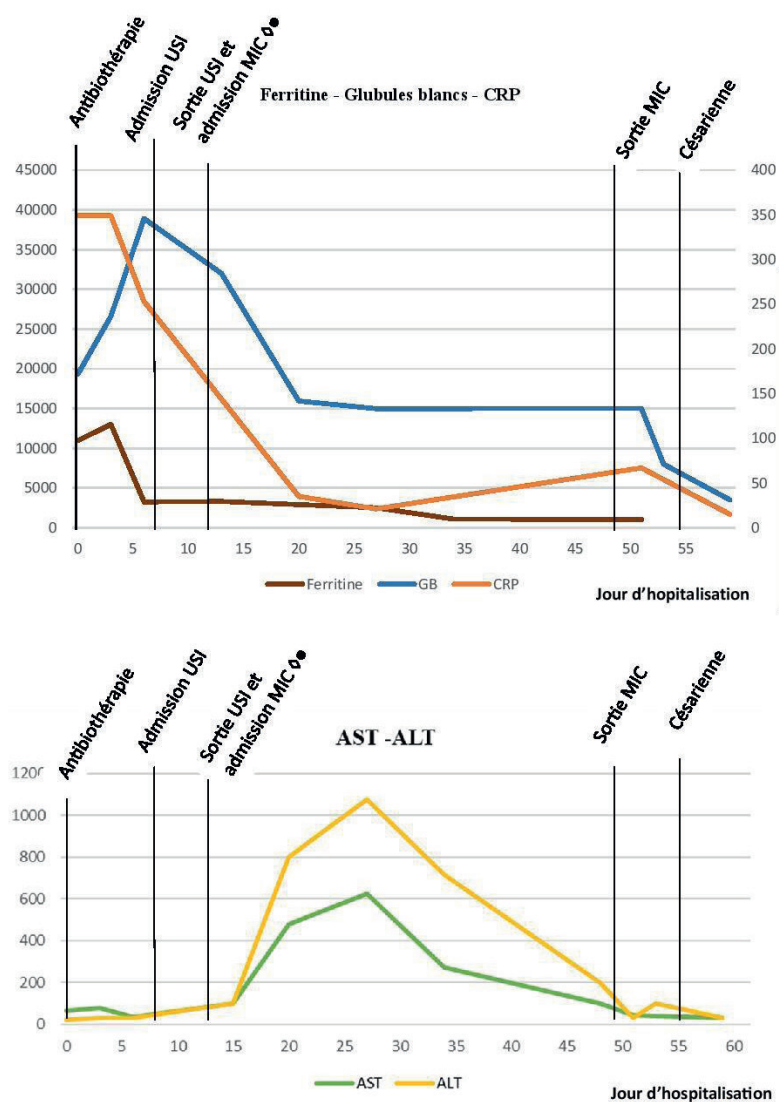
Le CT-scan thoracique et l'échographie cardiaque étaient normaux. Un avis ORL a mis en évidence de petites ulcérations aryénoïdes à la fibroscopie laryngée, sans abcès amygdalien. La patiente a été transférée à l'unité de soins intensifs (USI) à cause d'une détérioration rapide de son état clinique associée à une dyspnée au repos, sans toux, rendant la

patiente oxygène-dépendante. Elle souffrait également des douleurs diffuses insuffisamment soulagées par des antalgiques du palier 2.

A l'admission à l'USI, la patiente était normo-tendue, tachycarde à 120 bpm, polypnéique à 21 cpm et avait une température corporelle à 37,4°C. Elle avait un rash maculo-papuleux rosé diffus et sa gorge était érythémateuse. L'auscultation pulmonaire montrait une hypoventilation basale gauche sans bruit adventice. Les articulations étaient douloureuses à la mobilisation associées à un œdème bilatéral des membres inférieurs, sans signe de thrombose veineuse profonde. Le reste de l'examen clinique était sans particularité. La prise de sang montrait une persistance du syndrome inflammatoire malgré un bilan microbiologique négatif (figure 1).

Figure 1

*Courbe de l'évolution des différents paramètres biologiques mis en relation avec les événements clinico-thérapeutiques clés.*

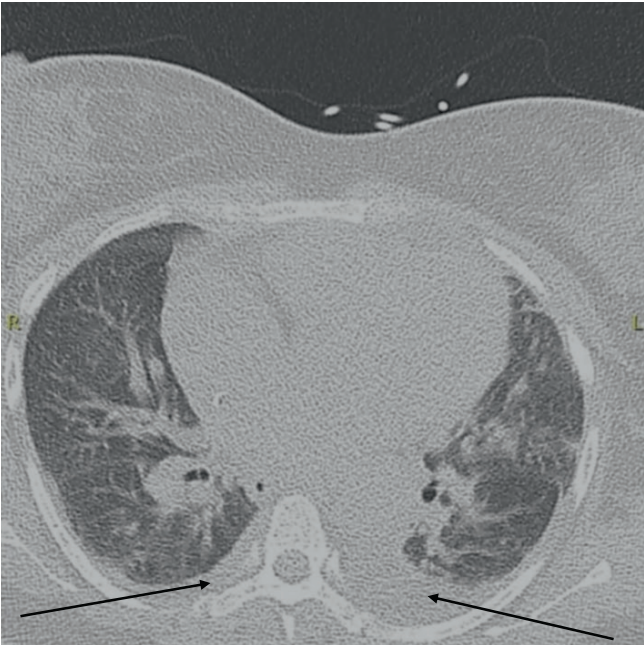


USI : unité de soins intensifs ; MIC : maternal intensive care. ◇ Corticothérapie débutée à raison de 1 mg/kg/j et poursuivie pendant 6 semaines. ● Poursuite de l'antibiothérapie pour une durée totale de 2 semaines.

Un discret épanchement pleural gauche sans foyer infectieux a été mis en évidence à la radiographie thoracique. Le CT-scan thoracique montrait une pleuro-pneumopathie bi-basale avec un épanchement pleural bilatéral prédominant à gauche (figure 2).

Figure 2

Pleuro-pneumopathie bi basale associée à un épanchement pleural bilatéral au CT Thorax.



↑ panchement pleural.

L'épanchement pleural était discret et rendait impossible une ponction. Un bilan immunologique (FAN, anti-DsDNA, ANCA, complément, anticorps anti-GBM, électrophorèse de protéine, anticorps lupique, anticorps anti-cardiolipines et ASLO) était négatif. Un dosage de la ferritine glycosylée sanguine s'est avéré effondré à 11 %. Les principaux diagnostics différentiels étaient un sepsis sur une infection respiratoire basale gauche ou une atteinte pulmonaire de l'AOSD (tableau 1).

L'antibiothérapie à large spectre a été poursuivie, associée à une corticothérapie de 1 mg/kg/j de méthyprednisolone. Une dose unique de 12 mg de dexaméthasone a été administrée à la patiente pour la maturation pulmonaire fœtale. Une amélioration de l'état clinique, une apyrexie et une résolution spontanée du rash cutané ont été observées.

La patiente a quitté l'USI et a été transférée à l'unité de soins intensifs maternels (MIC). L'amélioration de la fonction respiratoire a été progressive jusqu'au sevrage de l'oxygénothérapie et l'arrêt de l'antibiothérapie; les arthromyalgies étaient soulagées par du tramadol et de l'acétaminophène. Cependant, les bilans biologiques montraient une élévation progressive et importante des enzymes hépatiques, jusqu'à des valeurs 40 fois la limite supérieure de la normale (figure 1). Simultanément, l'état clinique était bon, le syndrome inflammatoire diminuait et l'hyperferritinémie était stable. Aucun signe d'insuffisance hépatique n'était observé et l'hémogramme, la coagulation et la fonction rénale étaient normaux. Un bilan hépatique extensif s'est avéré négatif. La protéinurie, la tension artérielle, les taux de plaquettes sanguins,

Tableau 1

Les critères diagnostiques de Yamaguchi et de Fautrel<sup>2,4</sup>.

|                             | Yamaguchi et al. ■                                       | Fautrel et al. ♦                   |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Critères majeurs</b>     | Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , $\geq 1$ semaine ✓    | Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ✓ |
|                             | Douleur articulaire $\geq 2$ semaines ✓                  | Douleur articulaire ✓              |
|                             | Rash cutanée fugace ✓                                    | Erythème transitoire ✓             |
|                             | Lc $\geq 10.000/\text{mm}^3$ , avec $\geq 80\%$ de PNN ✓ | PNN $\geq 80\%$ ✓                  |
|                             |                                                          | Ferritine glycosylée $\leq 20\%$ ✓ |
|                             |                                                          | Maux de gorge ✓                    |
| <b>Critères mineurs</b>     | Maux de gorge ✓                                          | Rash maculo-papuleux ✓             |
|                             | Adénopathies et/ou splénomégalie ✓                       | Lc $\geq 10\,000/\text{mm}^3$ ✓    |
|                             | Perturbation des tests hépatique ✓                       |                                    |
|                             | ANA et Facteur Rhumatoïde négatif ✓                      |                                    |
| <b>Critères d'exclusion</b> | Infections, néoplasie, maladie systémique                |                                    |

✓ Critères présents chez notre patiente Lc : leucocytose, PNN : polynucléaires neutrophiles. ■ Le diagnostic de la maladie de Still est maintenu en présence de 5 critères de Yamaguchi dont au moins 2 critères majeurs et aucun critère d'exclusion (sensibilité 93,5-96,2 %, spécificité 92,1 %). ♦ Le diagnostic repose sur la mise en évidence de 4 critères majeurs de Fautrel ou l'association de 3 critères majeurs et 2 critères mineurs (sensibilité 80,6 %, spécificité 98,5 %).

les acides biliaires sériques, le fibroscan, l'échographie et l'IRM hépatiques étaient normaux. Les causes obstétricales telles que la prééclampsie, le HELLP syndrome, la cholestase gravidique et la stéatose hépatique gravidique ont été exclues. Une origine infectieuse était peu probable en raison de la négativité du bilan infectieux initial réitéré et complété par une recherche sérologique de Leishmaniose, Leptospirose, Rickettsiose, Borréliose et Toxoplasmose. Une maladie de Wilson a été exclue par un dosage du cuivre sanguin et de la céruléoplasmine. Les médicaments hépatotoxiques ont été réduits au strict nécessaire et la corticothérapie par 1 mg/kg/j de méthylprednisolone a été poursuivie pendant plus de 4 semaines. Une amélioration progressive des tests hépatiques a été observée mais la patiente a développé un diabète cortico-induit et insulino-requérant. Un schéma dégressif de méthylprednisolone a permis une normalisation graduelle des glycémies capillaires.

La patiente est sortie d'hospitalisation mais a été réadmise cinq jours plus tard pour une bradycardie fœtale objectivée lors du suivi obstétrical hebdomadaire. Une césarienne en urgence a été réalisée à 38 semaines d'aménorrhée et a permis la naissance d'un garçon pesant 2.600 g avec un score d'Apgar de 2/10 à une minute de vie, 3/10 à cinq minutes de vies et 3/10 à dix minutes de vie. Le bébé fut pris en charge par l'équipe pédiatrique pour asphyxie, intubé et mis sous hypothermie thérapeutique. Un bilan extensif a été réalisé lors de son séjour au NIC. Les analyses bactériologiques étaient négatives. L'EEG montrait une encéphalopathie modérée et l'IRM cérébrale était normale. Quinze jours après sa sortie d'hospitalisation, le bébé a été revu en consultation pédiatrique. L'examen clinique était normal et la prise pondérale était bonne sur une alimentation maternelle exclusive.

Sur le plan maternel, la césarienne s'est déroulée sans complication et le postpartum était sans particularité. La patiente a été revue 10 jours après sa sortie en consultation de médecine interne. Elle avait alors un bon état général sans aucune plainte respiratoire ni articulaire. Elle était sous 0,3 mg/kg/j de méthylprednisolone et poursuivait son schéma dégressif. Elle a été revue en consultation de médecine interne 2 mois après son accouchement. Elle avait alors une récurrence de plaintes articulaires associées à un syndrome inflammatoire. Elle décrivait des douleurs au niveau des poignets et des genoux mais restait apyrétique. Sa corticothérapie a alors été majorée. Selon le médecin interniste, un traitement par immunosuppresseurs sera nécessaire au long cours. La patiente allaitait et souhaitait continuer l'allaitement pendant 2 ans.

## DISCUSSION

Le cas clinique présenté se démarque des articles publiés par le déclenchement de l'AOSD au troisième trimestre et sur l'observation de deux manifestations cliniques rares de l'AOSD, à savoir une atteinte

pulmonaire et une atteinte hépatique. La présentation clinique de l'AOSD était classique et remplissait les critères diagnostiques de Yamaguchi et de Fautrel (tableau 1). Le diagnostic a été posé grâce aux éléments cliniques évocateurs associés à une ferritine glycosylée effondrée à < 11 % et une hyperferritinémie importante, après exclusion d'autres étiologies possibles. L'hyperferritinémie n'est pas reprise dans les critères diagnostiques mais selon certains auteurs, des valeurs très élevées de ferritine, supérieure à 1.000 ng/ml, sont évocatrices d'AOSD sans être spécifique<sup>5,7</sup>. C'est pourquoi, Fautrel *et al.* ont introduit le dosage de la fraction glycosylée de la ferritine inférieure à 20 %, ayant une meilleure spécificité pour l'AOSD<sup>4,6</sup>. Par ailleurs, certains auteurs préconisent l'utilisation de l'hyperferritinémie comme marqueur de l'activité de l'AOSD et comme prédicteur de la réponse thérapeutique<sup>8</sup>.

Une des particularités du cas présenté repose sur l'observation de deux manifestations cliniques rares de l'AOSD, à savoir une atteinte pulmonaire et une atteinte hépatique. Ces affections résultent d'une atteinte des séreuses des organes touchés tels que le muscle cardiaque, le parenchyme pulmonaire, les reins, l'appareil digestif ou le système nerveux central et périphérique. Ils peuvent évoluer, dans les pires des cas, vers une défaillance d'un ou de plusieurs organes<sup>7,9</sup>.

L'atteinte pulmonaire a été décrite dans 9 à 16 % des cas de primo-manifestation ou de récurrence d'AOSD et est caractérisée par un infiltrat pulmonaire associé à un discret épanchement pleural uni ou bilatéral, répondant, communément, à de fortes doses d'anti-inflammatoires<sup>1,9</sup>. Dans notre cas, l'aspect radiologique, l'amélioration de l'insuffisance respiratoire sous corticothérapie et la négativité des tests sérologiques et des cultures étaient fortement suggestives d'une atteinte pulmonaire de l'AOSD. Cependant, une origine infectieuse ne pouvant être totalement exclue, une antibiothérapie large a été débutée et poursuivie. Le prélèvement et l'analyse bactériologique du liquide de l'épanchement pleural était impossible mais un lavage broncho-alvéolaire aurait pu être réalisé et permettre l'identification d'un agent infectieux ou d'un diagnostic non infectieux.

Dans 35 % à 48 % des cas d'AOSD, une perturbation des tests hépatiques a été décrite<sup>2,3,7,9</sup>. Les affections hépatiques de l'AOSD sont transitoires et plus fréquentes durant une primo-manifestation. Cependant, de rares cas d'insuffisance hépatique aiguë ont également été rapportés. La perturbation des enzymes hépatiques constituait un défi diagnostique, consistant à exclure une origine obstétricale grave requérant une extraction fœtale en urgence, une exacerbation ou une complication grave de l'AOSD et une hépatotoxicité médicamenteuse. Les causes obstétricales ont pu être exclues grâce aux analyses biologiques et à l'imagerie médicale. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication rare et grave de l'AOSD qui a été évoquée mais exclue car les critères diagnostiques d'Henter n'étaient pas remplis. Ce syndrome doit être

évoquée devant toute cytopénie fébrile associée à une hyperferritinémie et une hypertriglycéridémie<sup>10</sup>.

Les deux hypothèses diagnostiques retenues étaient une perturbation des tests hépatiques sur une exacerbation de l'AOSD ou/et une hépatotoxicité médicamenteuse liée à l'administration de la méthylprednisolone (MP) ou de l'acétaminophène. L'hypothèse d'une poussée de l'AOSD a été remise en cause en raison de l'amélioration de l'état clinique de la patiente et de la stabilité de la ferritinémie faisant office de marqueur de l'activité de la maladie. La méthylprednisolone et l'acétaminophène sont deux médicaments ayant un potentiel hépatotoxique reconnu et documenté<sup>11</sup>. Dans le cas de l'acétaminophène, l'atteinte hépatique est possible, à dose thérapeutique, en présence de facteurs de risque tel que l'abus d'alcool, le jeûne, une consommation régulière ou l'existence concomitante d'une hépatopathie chronique ou aiguë. Dans le cas des corticostéroïdes, l'hépatotoxicité résulte souvent d'une réactivation d'une maladie hépatique chronique préexistante. C'est pourquoi l'élévation importante des enzymes hépatiques a été attribuée à une exacerbation de l'AOSD probablement associée à une hépatotoxicité médicamenteuse. Une biopsie hépatique n'a pas été réalisée en raison de l'état clinique rassurant de la patiente et du caractère non pathognomonique de l'histologie hépatique que ce soit dans les atteintes hépatiques de l'AOSD ou dans les hépatotoxicités médicamenteuses<sup>7</sup>.

Pour finir, les données sur les femmes enceintes atteintes de l'AOSD sont limitées et la relation entre la grossesse et cette maladie reste méconnue. La survenue de l'AOSD est prévalente au premier et deuxième trimestre de grossesse ainsi que durant le postpartum<sup>1-3,5</sup>. Une corticothérapie à base de prednisolone en monothérapie est le traitement de premier

choix chez la gestante atteinte d'AOSD<sup>3,12</sup>. Dans les cas réfractaires, la corticothérapie peut être associée à d'autres molécules telles que les immunoglobulines en intraveineux, l'azathioprine, la ciclosporine, ou les anti-TNF-alpha<sup>3</sup>. Dans notre cas, l'azathioprine et la ciclosporine n'ont pas été administrées en raison du risque d'hépatotoxicité. Un traitement par anti-TNF aurait pu être associé à la corticothérapie mais n'a pas été débuté en raison du risque infectieux fœto-maternel élevé.

Le pronostic maternel et fœtal d'un déclenchement de l'AOSD en cours de grossesse semble favorable dans la majorité des cas publiés. Cependant, une surveillance rapprochée de la gestante doit être proposée et axée sur les complications fœto-maternelles de l'AOSD qui ont été décrites de manière inconstante<sup>2,3,5,12</sup>. Certains auteurs ont rapporté une augmentation du risque de prématurité, de rupture prématurée des membranes, d'oligoamnios, de retards de croissance *in utero* et des petits poids à la naissance (< 2.500 g), de diabète gestationnel, de prééclampsie et de SAM<sup>3,5</sup>.

Mis à part le diabète gestationnel, les complications obstétricales de notre patiente diffèrent des cas antérieurement publiés. Le déclenchement de l'AOSD au troisième trimestre de grossesse est rare. Le facteur déclenchant n'a pas pu être identifié mais une infection ou la grossesse sont des hypothèses envisageables. Aucun agent infectieux n'a été mis en évidence. De plus, la patiente étant primipare, il était impossible de savoir si la grossesse était le facteur déclenchant de l'AOSD. L'anoxie fœtale à la naissance n'est pas une complication obstétricale rapportée de l'AOSD<sup>12</sup>. Aucune autre cause obstétricale n'a pu être identifiée pendant la césarienne ou lors du bilan prénatal et néonatal.

## CONCLUSION

L'AOSD est une maladie rare et peu connue, potentiellement responsable d'un ensemble de complications fœto-maternelles de gravité variable. Le cas présenté propose une illustration de l'évolution possible de l'AOSD en cours de grossesse et met l'accent sur l'importance d'une collaboration multidisciplinaire permettant le diagnostic précoce de l'AOSD et une meilleure prise en charge de cette maladie et de ses complications fœto-maternelles.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, *et al.* Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1995;54(7):587-90.
- 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.
- Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, Durieu I, Broussolle C, Seve P. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2014;34(6):867-71.
- Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, 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.

5. Hosoya S, Sadatsuki M, Izuka S, Yamashita H, Oishi H. A case of recurrence of adult-onset Still's disease in the third trimester: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):163.
6. Meijvis SCA, Endeman H, Geers ABM, ter Borg EJ. Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. *Neth J Med*. 2007;65(6):212-4.
7. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):305-14.
8. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with Adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1996;23(1):201-2.
9. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;17(1):39-57.
10. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, *et al*. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;48(2):124-31.
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;2012 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
12. Zhang-Jian SJ, Yang HY, Chiu MJ, Chou IJ, Kuo CF, Huang JL, *et al*. Pregnancy outcomes and perinatal complications of Asian mothers with juvenile idiopathic arthritis – a case-control registry study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18:9.

*Travail reçu le 15 avril 2022 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2023.*

**AUTEUR CORRESPONDANT :**

**L. RUKUNDO**  
 CHR Haute Senne - site Tillérlau  
 Service de gynécologie-obstétrique  
 Chaussée de Braine, 49 - 7060 Soignies  
 E-mail : [larissarukundo@hotmail.fr](mailto:larissarukundo@hotmail.fr)