

Revue générale

Actualités sur la maladie de Still de l'adulte

RÉSUMÉ : La maladie de Still de l'adulte (MSA), décrite initialement par Bywaters en 1971, est une pathologie systémique inflammatoire rare atteignant l'adulte jeune avec une prédominance féminine. Bien que son origine soit encore mal connue, sa physiopathologie implique une réaction du système immunitaire inné avec un rôle central des cytokines pro-inflammatoires IL1 β , IL6 et IL18.

La présentation clinique classique associe des pics fébriles vespéraux, des polyarthralgies et une éruption maculopapuleuse saumonée fugace concomitante de la fièvre. Des présentations cutanées atypiques et fixes sont également possibles, associées à un moins bon pronostic.

Le traitement est basé de façon empirique sur une corticothérapie et le méthotrexate. Plus récemment, les biothérapies telles que les anti-IL1 β et les anti-IL6 ont montré leur efficacité dans des études contrôlées.



E. ZUELGARAY, J.-D. BOUAZIZ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Immunopathogénie (fig. 1)

Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles ont un rôle central dans la maladie de Still de l'adulte (MSA), comme en témoignent des taux sériques élevés de marqueur d'activation de ces deux lignées (IFN γ , M-CSF, IL8, CD64),

une surproduction de cytokines secrétées par la lignée macrophagique (TNF α , IL6, IL8, IL18) et la survenue possible d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) [1]. Des dysfonctions de la voie de l'inflammasome NLRP3 sont également responsables d'une surproduction d'IL1 β [2].

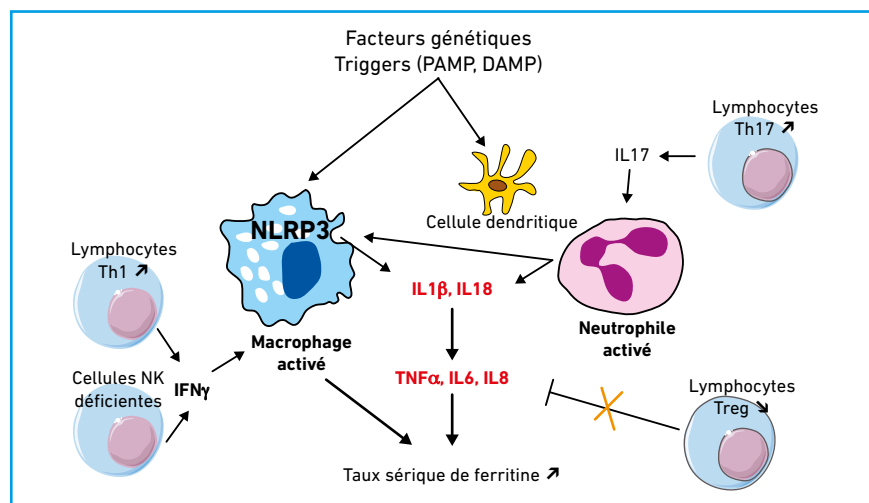


Fig. 1 : Immunopathogénie de la MSA.

Revue générale

Les lymphocytes T sont activés comme en témoignent des concentrations sanguines élevées de la sous-unité alpha du récepteur à l'IL2 et d'IFN γ . La forte production d'IFN γ par ces lymphocytes T est en faveur d'une polarisation Th1, stimulant alors les macrophages et les cellules NK [3]. On constate également des concentrations de lymphocytes Th17 plus élevées, responsables d'une production augmentée d'IL17, et une augmentation du taux de lymphocytes T γ/δ dans le sang de ces patients.

Manifestations cliniques

1. La fièvre

La MSA s'accompagne d'une fièvre inaugurale supérieure à 39 °C dans plus de 85 % des cas, évoluant par pic uni ou biquotidien à prédominance vespérale.

2. L'atteinte cutanée

● L'éruption maculopapuleuse saumonée fugace

L'atteinte cutanée se caractérise classiquement par une éruption maculeuse ou maculopapuleuse fugace, de couleur rose saumonée, souvent flagellée, non ou peu prurigineuse, prédominant au tronc et aux racines des membres (*fig. 2 et 3*) [4]. L'évolution est contemporaine des pics fébriles. La biopsie cutanée de ces lésions montre généralement un aspect aspécifique fait d'un infiltrat périvasculaire modéré du derme superficiel de



Fig. 2 : Éruption maculopapuleuse saumonée des cuisses au cours d'une MSA.



Fig. 3 : Éruption maculopapuleuse saumonée flagellée des bras au cours d'une MSA.

composition mixte incluant des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages sous un épiderme normal.

● Les autres éruptions cutanées

D'autres types d'éruptions cutanées, se différenciant de l'éruption classique notamment par un caractère fixe et très prurigineux, sont cependant possibles (*fig. 4 et 5*) [5]. Ces lésions dites atypiques sont de sémiologie variable (urticaire, papules/plaques pigmentées, lésions lichénoïdes, lésions érythémato-squameuses, érythème en bande du dos des mains et des paupières supérieures "dermatomyosite-like"...) mais partagent des caractéristiques histologiques communes telles que des nécroses kératinocytaires de la partie superficielle de l'épiderme ainsi qu'un infiltrat inflammatoire dermique plus abondant et plus riche en polynucléaires neutrophiles [6].

Ces éruptions atteignent plus fréquemment le visage que l'éruption habituelle, avec laquelle elles peuvent être associées ou non. La présence de ce type d'érup-



Fig. 4 : Plaque érythémateuse et pigmentée fixe de la cuisse au cours d'une MSA.



Fig. 5 : Lésions lichénoïdes de la cheville au cours d'une MSA.

tion témoigne d'une réaction inflammatoire plus importante et d'une plus grande résistance au traitement [6].

3. L'atteinte articulaire

L'atteinte articulaire est caractérisée par des arthralgies et/ou des arthrites atteignant préférentiellement les poignets, les genoux et les chevilles, mais pouvant également atteindre les épaules, les coudes, les hanches et, dans les formes diffuses, les petites articulations, le rachis cervical et les articulations temporomandibulaires [7]. Les formes oligo- et polyarticulaires sont plus fréquentes que les formes monoarticulaires.

Dans les formes articulaires chroniques, des destructions articulaires peuvent survenir sous la forme d'une destruction érosive des grosses articulations, d'une ankylose non érosive des articulations intracarpéennes et carpo-métacarpéennes ou d'une atteinte érosive des interphalangiennes distales [8].

4. Les autres symptômes

Hormis cette triade clinique évocatrice, d'autres manifestations cliniques peuvent survenir telles qu'une pharyngite, une splénomégalie, des adénopathies, une hépatomégalie, des myalgies. Plus rarement, une péricardite, une pleurésie, une pneumopathie, des douleurs abdominales ou une myocardite peuvent survenir.

■ Critères diagnostiques

Les marqueurs biologiques de la MSA sont relatifs à la nature inflammatoire de la maladie et non spécifiques, tels que des taux de protéine C réactive et de la vitesse de sédimentation augmentés, une anémie inflammatoire, une thrombocytose, une hypoalbuminémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un taux de ferritine élevé, avec une fraction glycosylée effondrée souvent inférieure à 20 %. Les examens histologiques sont aspécifiques mais peuvent se révéler utiles afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

Ainsi, en l'absence de marqueur spécifique, le diagnostic de MSA reste un diagnostic d'élimination. Il convient d'éliminer toute autre cause pouvant se présenter comme une MSA, en particulier une hémopathie maligne, certaines infections bactériennes ou virales, et certaines maladies auto-immunes comme le lupus cutané-articulaire ou systémique.

Le diagnostic de MSA est basé sur différentes classifications établies à partir d'études rétrospectives de patients. La plus utilisée est la classification de

Critères majeurs	● Fièvre > 39° d'une durée ≥ 1 semaine ● Arthralgie ou arthrite ≥ 2 semaines ● Éruption cutanée typique de couleur saumonée non prurigineuse ● Leucocytose ≥ 10 000/mm³ avec granulocytes ≥ 80 %
Critère mineurs	● Gorge irritée ● Lymphadénopathie ● Splénomégalie ● Tests de la fonction hépatique anormaux ● Tests négatifs pour les anticorps antinucléaires et le facteur rhumatoïde
Critères d'exclusion	● Infection ● Malignité ● Autre maladie rhumatismale
Diagnostic d'apparition de la maladie de Still à l'âge adulte si ≥ 5 critères sont présents avec ≥ 2 critères majeurs et aucun critère d'exclusion.	

Tableau I : Critères de classification de Yamaguchi *et al.* (1992) [9].

Critères majeurs
● Pics de fièvre ≥ 39° ● Arthralgie ● Éruption cutanée transitoire ● Gorge irritée ● Cellules polymorphonucléaires ≥ 80 % ● Ferritine glycosylée
Critères mineurs
● Éruption maculopapuleuse ● Leucocytose ≥ 10 000/mm³
Le diagnostic nécessite ≥ 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 2 critères mineurs.

Tableau II : Critères de classification de Fautrel *et al.* (2002) [10].

Yamaguchi qui semble être la plus sensible (93,5 %) (**tableau I**) [9]. Une classification plus récente établie par Fautrel, sans critères d'exclusion et prenant en compte le taux de ferritine glycosylée, permet une sensibilité de 80,6 % et une spécificité de 98,5 % (**tableau II**) [10].

■ Évolution et complications

On peut communément distinguer deux formes de présentation :

– une forme systémique regroupant les formes monocycliques (une seule poussée unique) et polycycliques (plusieurs poussées entrecoupées de périodes de rémission) associant une présentation initiale bruyante (fièvre élevée, sèrites, cytolyse hépatique), des complications systémiques et un SAM fréquents ;

– une forme articulaire chronique associant un tableau initial moins bruyant, des complications systémiques et un SAM moins fréquents mais la présence d'arthrites destructrices engageant le pronostic fonctionnel [11].

Ces deux formes relèveraient d'un profil cytokinique différent avec une activation macrophagique majeure et une forte production d'IL1β, d'IL18 et d'IFNγ dans la forme systémique alors que la forme articulaire chronique serait secondaire à la production d'IL6, de TNFα et d'IL17 [12].

Les complications graves possibles incluent un SAM, une myocardite, une tamponnade, une endocardite, une hépatite fulminante, une microangiopathie thrombotique et une coagulation

Revue générale

POINTS FORTS

- La physiopathologie de la MSA est centrée par une activation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles associée à la surproduction de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1 β , IL6, IL8, IL18).
- L'atteinte cutanée classique est une éruption maculopapuleuse peu prurigineuse. Des éruptions atypiques, fixes et prurigineuses, sont possibles et associées à un moins bon pronostic.
- Le pronostic vital peut être engagé en cas d'atteinte viscérale grave.
- Le traitement est basé de façon empirique sur une corticothérapie, l'émergence de biothérapies ciblant spécifiquement les cytokines impliquées offre de nouvelles armes thérapeutiques.

intravasculaire disséminée. Comme dans tout syndrome auto-inflammatoire chronique, l'apparition d'une amylose AA est possible.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de la MSA est principalement basé sur les résultats d'études rétrospectives, de cas rapportés ou de petites séries, bien que de nouvelles biothérapies ciblant les cytokines centrales impliquées dans la MSA ont dorénavant montré leur efficacité dans des études contrôlées, représentant de nouvelles options thérapeutiques.

1. AINS et corticothérapie

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) restent le traitement de première intention pour les formes mineures avec atteinte articulaire. Un recours aux corticoïdes est néanmoins nécessaire dans près de 90 % des cas. Ils sont utilisés à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour et entraînent une réponse rapide et spectaculaire.

2. Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARDs)

Les formes chroniques et corticodépendantes nécessitent un traitement à but d'épargne cortisonique. Le méthotrexate

est l'immunosuppresseur le plus utilisé dans la MSA. Son efficacité, notamment sur les formes articulaires chroniques, est basée sur les résultats d'études rétrospectives [13]. La ciclosporine semble avoir des résultats équivalents [14]. Des cas isolés de réponse à la D-pénicillamine, à l'azathioprine, au mycophénolate mofétil, au thalidomide, au tacrolimus et au léflunomide en association à la chloroquine ont été rapportés.

3. Biothérapies

L'émergence de nouvelles biothérapies qui ciblent spécifiquement les cytokines impliquées dans la MSA a révolutionné son traitement ces dernières années.

● Anti-TNF α

Les anti-TNF α ont montré une certaine efficacité dans de petites séries rétrospectives, à la fois sur les symptômes articulaires et systémiques [15]. Parmi les différentes molécules, l'infliximab (3-5 mg/kg/8 semaines) semble être le plus efficace, notamment sur les formes systémiques.

● Anti-IL1 β

L'anakinra (100 mg/jour) a montré une efficacité supérieure aux DMARDs dans une étude contrôlée, principalement sur

les formes systémiques mais également sur les symptômes articulaires [16]. Les rechutes à l'arrêt sont fréquentes, nécessitant une décroissance progressive des doses. De plus, l'anakinra semble également trouver sa place dans les atteintes sévères de MSA, notamment les SAM et les myocardites, en association aux corticoïdes à forte dose.

Le canakinumab (4 mg/kg/4 semaines) a montré son efficacité contre placebo dans une étude contrôlée de phase II [17]. Il est également connu pour son efficacité dans l'arthrite juvénile idiopathique qui s'apparente à la MSA chez l'enfant.

L'anakinra et le canakinumab bénéficient actuellement d'une AMM dans la MSA.

● Anti-IL6

Le tocilizumab (8 mg/kg/2 semaines) a montré son efficacité contre placebo dans une étude contrôlée [18]. Une méta-analyse réalisée en 2018 portant sur 147 patients mettait également en avant son efficacité avec un profil de tolérance acceptable [19].

● Anti-IL18

De nouvelles molécules à l'étude pourraient constituer des alternatives thérapeutiques, en particulier le Tadekinig alpha, bloquant l'action de l'IL18, qui a montré son efficacité dans un essai de phase II européen avec une tolérance acceptable [20].

Conclusion

Le choix thérapeutique doit être basé sur la présentation clinique. Une forme mineure pourra être traitée par des AINS dans un premier temps, relayés par une corticothérapie en cas d'échec. Des traitements à visée d'épargne cortisonique doivent être discutés en cas de formes chroniques : on s'orientera préférentiellement vers le méthotrexate pour les formes articulaires ou les anti-IL1 pour les

formes systémiques. Le tocilizumab peut également être discuté dans les formes réfractaires. Enfin, les formes sévères nécessitent une corticothérapie à forte dose intraveineuse, une association précoce avec l'anakinra semble bénéfique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN DY, LAN JL, LIN FJ *et al.* Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 2004;31:2189-2198.
2. HSIEH CW, CHEN YM, LIN CC *et al.* Elevated Expression of the NLRP3 Inflammasome and Its Correlation with Disease Activity in Adult-onset Still Disease. *J Rheumatol*, 2017;44:1142-1150.
3. CHEN DY, LAN JL, LIN FJ *et al.* Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2004;63:1300-1306.
4. WOUTERS JM, VAN DE PUTTE LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*, 1986;61:1055-1065.
5. LEE JYY, HSU CK, LIU MF *et al.* Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2012; 42:317-326.
6. ZUELGARAY E, BATTISTELLA M, SALLÉ DE CHOU C *et al.* Increased severity and epidermal alterations in persistent versus evanescent skin lesions in adult-onset Still disease. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:969-971.
7. POUCHOT J, SAMPALIS JS, BEAUDET F *et al.* Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* (Baltimore), 1991; 70:118-136.
8. MAHFOUDHI M, SHIMI R, TURKI S *et al.* Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset Still's disease. *Pan Afr Med J*, 2015;22:77.
9. YAMAGUCHI M, OHTA A, TSUNEMATSU T *et al.* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992;19:424-430.
10. FAUTREL B, ZING E, GOLMARD JL *et al.* Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine* (Baltimore), 2002;81:194-200.
11. GERFAUD-VALENTIN M, MAUCORT-BOULCH D, HOT A *et al.* Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine* (Baltimore), 2014;93:91-99.
12. CANNA SW. Editorial: interferon- γ : friend or foe in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's Disease? *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1072-1076.
13. FAUTREL B, BORGET C, ROZENBERG S *et al.* Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1999;26:373-378.
14. FRANCHINI S, DAGNA L, SALVO F *et al.* Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*, 2010;62:2530-2535.
15. FAUTREL B, SIBILIA J, MARIETTE X *et al.* Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis*, 2005;64:262-266.
16. NORDSTRÖM D, KNIGHT A, LUUKKAINEN R *et al.* Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*, 2012; 39:2008-2011.
17. KEDOR C, LISTING J, ZERNICKE J *et al.* Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:1090-1097.
18. KANEKO Y, KAMEDA H, IKEDA K *et al.* Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1720-1729.
19. MA Y, WU M, ZHANG X *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. *Mod Rheumatol*, 2018;28:849-857.
20. GABAY C, FAUTREL B, RECH J *et al.* Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:840-847.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.