

SRIS d'étiologie inconnue

Une maladie infectieuse – ou peut-être pas?

Dr méd. Christian Erbs^a, Dr méd. Arnold Probst^a, Dr méd. Urs Führer^b, Prof. Dr méd. Daniel Genné^{a,b}

^a Innere Medizin / Spitalzentrum Biel; ^b Infektiologie / Spitalzentrum Biel

Rapport de cas

Un patient de 54 ans s'est présenté aux urgences en raison d'une dégradation aiguë de son état général, d'un abattement, de maux de tête et maux de gorge ainsi que d'arthralgies au niveau des genoux et de l'épaule gauche. Depuis 1 semaine, il souffrait chaque soir de fièvre récidivante allant jusqu'à 39 °C et de frissons. Le patient exerce la profession de mécanicien automobile. Il n'a effectué aucun séjour à l'étranger au cours des 2 dernières années et ne possède aucun animal domestique. Aucun cas de maladie similaire n'a été observé dans son proche entourage.

Lors de son admission, le patient était subfébrile (température corporelle de 37,6 °C) et son état général diminué. L'examen clinique a révélé une conjonctivite discrète et une pharyngite. Les zones ganglionnaires cervicales, axillaires et inguinales étaient normales à la palpation. A l'auscultation du cœur, les bruits cardiaques étaient normaux, sans souffle détectable; il en était de même du murmure vésiculaire à l'auscultation des poumons. L'examen de l'abdomen était sans particularité. Le patient se plaignait d'une limitation de la mobilité des genoux en raison de la douleur, dans tous les degrés de liberté. Le paroxysme de la douleur se situait au niveau

du genou gauche, avec une importante douleur à la pression du côté latéral au-dessus de l'interligne articulaire. Par la suite, les symptômes se sont avérés n'être toutefois que de courte durée, sans épanchement articulaire objectivable, raison pour laquelle aucune ponction du genou n'a été réalisée. En outre, un exanthème maculo-papuleux couleur saumon a été observé au niveau du tronc (fig. 1) et s'est transformé en une rougeur rayée au niveau des zones cutanées soumises à des irritations mécaniques (fig. 2).

Les analyses de laboratoire ont révélé une vitesse de sédimentation sanguine (VS) élevée (90 mm/h), une leucocytose (20 G/l) avec une déviation à gauche (neutrophiles à bâtonnets 14%), une protéine C réactive (CRP) élevée (250 mg/l) et une hépatite associée avec augmentation considérable des transaminases.

Question 1: Auquel de ces examens renoncerez-vous, dans une situation d'urgence, lors de la première admission?

- a) Hémocultures
- b) Sérologie des hépatites A, B et C
- c) Tomodensitométrie (TDM) thoracique et abdominale
- d) Sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- e) Sérologie du virus d'Epstein-Barr (EBV) et du cytomégalo-virus (CMV)



Christian Erbs

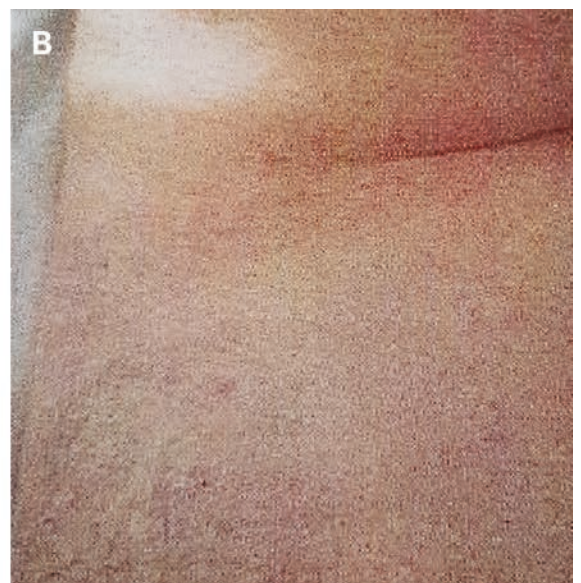
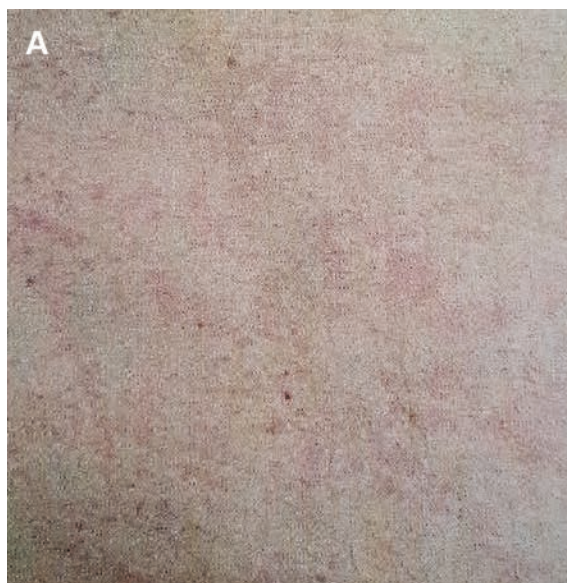


Figure 1: Exanthème de la maladie de Still, maculo-papuleux et d'apparence couleur saumon.

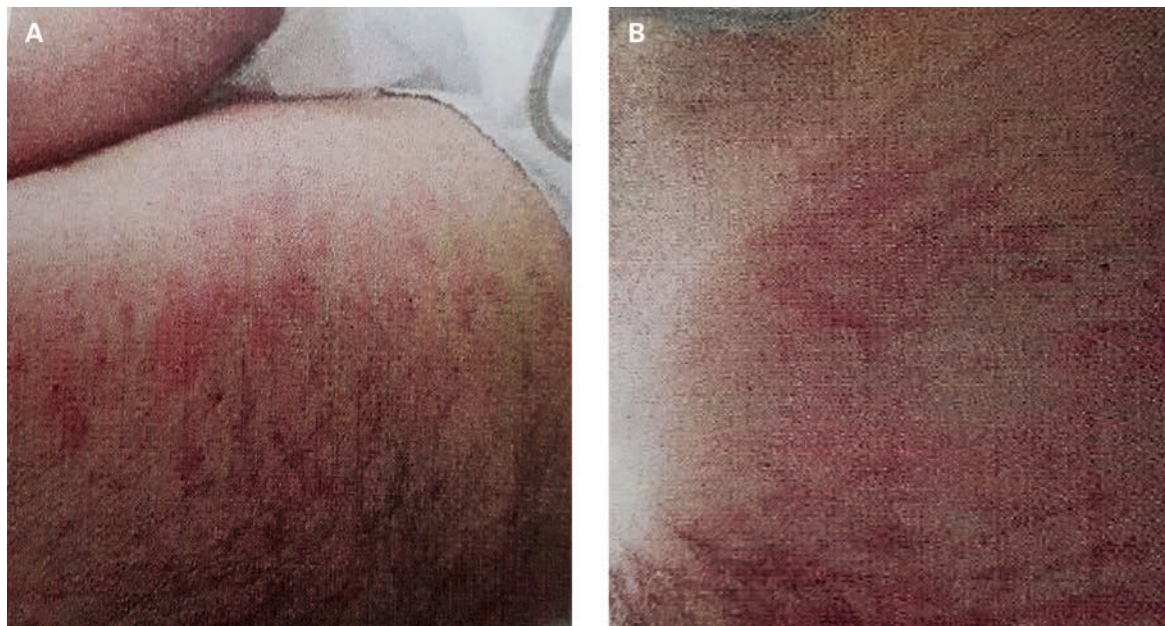


Figure 2: Dermographisme après irritation mécanique de la peau.

Face à ce tableau clinique incertain, un bilan de diagnostic différentiel a été réalisé. Initialement, nous avons pensé à une infection par un agent pathogène inconnu. Pour cette raison, des hémocultures, un test du VIH et des sérologies de l'EBV, du CMV ainsi que des hépatites A, B et C ont été réalisés aux urgences. Les examens radiologiques conventionnels du thorax n'ont révélé aucun signe d'infiltration ou d'épanchement pleural. L'échographie n'a pas mis en évidence d'indices de splénomégalie, d'hépatopathie ou de foyer infectieux. Dans un premier temps, nous avons considéré qu'une TDM thoracique, abdominale et pelvienne n'était pas nécessaire pour poser un diagnostic de suspicion.

Les hémocultures n'ont montré aucune croissance et la sérologie du VIH s'est avérée négative. Par la suite, les sérologies de l'EBV, du CMV et des hépatites A, B et C se sont elles aussi révélées négatives.

Question 2: Sur la base des examens cliniques et de laboratoire, lequel de ces diagnostics vous paraît le moins probable comme cause de la maladie?

- a) Lymphome
- b) Leptospirose
- c) Lupus érythémateux
- d) Syphilis
- e) Maladie de Lyme

Lors des examens sérologiques, les analyses sanguines ont donné des résultats négatifs pour les agents pathogènes suivants: *Treponema pallidum*, *Leptospira*, virus de la rougeole, parvovirus B19, coxiella, mycoplasmes. La bactériologie fécale s'est avérée négative pour les

salmonelles, campylobacters et shigelles. Les facteurs rhumatoïdes ANA, ANCA et CCP se sont eux aussi révélés négatifs. A la recherche d'un lymphome, nous nous sommes alors décidés à réaliser une TDM thoracique, abdominale et pelvienne, qui n'a mis en évidence aucune altération faisant suspecter une telle affection. Des épanchements pleuraux bilatéraux minimes ont été mis en évidence, qui ont été interprétés comme étant le plus probablement la manifestation d'une sérosite associée. En ce qui concerne les critères modifiés de l'*American College of Rheumatology* (ACR), seuls 2 (sérosite, arthrite) des 11 critères correspondant au lupus érythémateux systémique étaient remplis (statut urinaire: normal, absence de thrombocytopénie et de lymphocytopénie) [1]. Une sérologie négative, une anamnèse de contact négative ainsi qu'une fonction rénale normale ont permis d'exclure une leptospirose. Les analyses de laboratoire ont également permis d'exclure la syphilis.

La maladie de Lyme était la cause la moins probable des symptômes, car l'exanthème décrit (fig. 1 et 2) et les accès de fièvre récidivants ne sont pas typiques de ce tableau clinique [2].

Sur la base des signes cliniques avec céphalées persistantes, surtout au niveau de la tempe gauche, arthralgies, accès de fièvre et VS élevée, nous avons pris la décision, malgré la faible probabilité pré-test, de réaliser une biopsie de l'artère temporale. Celle-ci n'a toutefois montré aucun indice en faveur d'une maladie de Horton.

Les analyses de laboratoire de contrôle ont mis en évidence un taux de ferritine très élevé (7000 µg/l).

Question 3: Lequel des tableaux cliniques suivants considérez-vous comme la meilleure hypothèse diagnostique?

- a) Hémochromatose
- b) Cirrhose hépatique
- c) Hyperthyroïdie
- d) Maladie de Still de l'adulte (MSA)
- e) Hépatite auto-immune

En cas d'hémochromatose, les troubles articulaires se manifestent typiquement au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes. Par la suite, le foie est le siège d'une transformation fibreuse, en raison des dépôts excessifs de fer. A un stade plus tardif, on observe une peau couleur bronze typique. Sur le plan du diagnostic différentiel, la manifestation aiguë des symptômes ainsi que le tableau clinique ont rendu le diagnostic d'hémochromatose improbable. Le patient a déclaré de façon convaincante ne pas consommer régulièrement d'alcool, ce qui a été confirmé par sa femme lorsqu'elle a été interrogée. Les examens cliniques n'ont mis en lumière aucun signe de cirrhose hépatique. En l'absence de symptômes typiques et sur la base de valeurs de TSH normales, nous avons exclu une hyperthyroïdie.

Face à de tels symptômes cliniques, il convient également d'envisager une hépatite auto-immune, affection pour laquelle il n'existe ni symptômes ni tests spécifiques, ce qui rend une biopsie hépatique indispensable. Nous avons donc décidé d'exclure une cause hépatogène en réalisant une biopsie hépatique, ce qui a révélé une stéatose macrovésiculaire avec activité inflammatoire minime, sans signe d'hémochromatose.

L'appréciation d'ensemble des résultats nous a finalement fait supposer une maladie de Still de l'adulte (MSA). D'après les critères de classification de Yamaguchi (tab. 1), en tout, 4 critères majeurs et 4 critères mineurs étaient remplis; le diagnostic de MSA a donc été posé.

Question 4: Quel traitement recommandez-vous en première intention?

- a) Méthotrexate
- b) Corticoïdes
- c) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- d) Cyclophosphamide

Les ouvrages scientifiques actuels recommandent un traitement de première ligne par glucocorticoïdes, même si une utilisation d'AINS a également montré des effets bénéfiques [3]. C'est seulement en cas d'échec de ce traitement qu'il est conseillé de recourir au méthotrexate, faisant partie de la catégorie des DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*). Le cyclophosphamide n'a apporté des bénéfices thérapeutiques que dans des cas isolés, raison pour laquelle son utilisation est généralement déconseillée [4]. Nous avons décidé de commencer avec un traitement par prednisolone à une dose journalière initiale de 50 mg. Sous ce traitement, le patient a montré une amélioration clinique significative de ses troubles, et sa température corporelle est revenue à la norme. Au cours de la prise en charge ambulatoire de suivi, le patient a fait état d'une disparition complète des symptômes cliniques. Avec la normalisation des paramètres inflammatoires, la prednisolone a été progressivement réduite à une dose d'entretien comprise entre 5 et 10 mg.

Discussion

La maladie de Still a été décrite pour la première fois en 1897 en tant que variante particulière et systémique de l'arthrite idiopathique juvénile. En 1971, Bywaters et al. [5] ont désigné cette maladie survenant dans de rares cas à l'âge adulte sous le terme de «*Adult-onset Still's disease*» (AOSD), ou maladie de Still de l'adulte (MSA). Une étude de cohorte rétrospective norvégienne portant sur la période 1990–2000 a montré un taux d'incidence annuelle de 0,4/100 000 habitants. La MSA peut survenir à tout âge, mais le pic de fréquence se situe entre 18 et 30 ans, avec un rapport d'égalité entre les genres [6]. L'étiologie est inconnue, mais en ce qui concerne la pathogenèse, on suppose un déséquilibre de la réponse immunitaire en faveur des Th1 au cours de la phase active de la maladie. S'ensuit une formation accrue de TNF- α , IL-2, IFN- γ et IL-6 [7]. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 semblent jouer un rôle décisif. Cela se traduit par une fièvre récidivante et des réactions inflammatoires accompagnées de manifestations localisées principalement au niveau de la peau et des gaines synoviales et séreuses [7]. Typiquement, les patients se présentent avec des accès de fièvre supérieurs à 39 °C (99%), un exanthème (51–95%),

Tableau 1: Critères de classification de la maladie de Still de l'adulte, d'après Yamaguchi (1992) [8].

Critères majeurs	– Fièvre >39 °C, intermittente pendant \geq 1 semaine – Arthralgies pendant >2 semaines – Exanthème de la maladie de Still – Leucocytose >10 000/ μ l (>80% neutrophiles)
Critères mineurs	– Maux de gorge – Lymphadénopathie et/ou splénomégalie – Valeurs hépatiques anormales – Facteurs rhumatoïdes et anticorps antinucléaires négatifs
Critères d'exclusion	– Infection – Malignome – Maladie rhumatoïde

Pour la pose du diagnostic, 5 critères doivent être remplis, dont au moins 2 critères majeurs.

des arthralgies de manifestations diverses (64–95%), des myalgies (50–80%), une lymphadénopathie (50–70%), des maux de gorge (70%) et des sérosites (20–50%) [4]. Les ouvrages scientifiques rapportent des états fébriles rémittents avec pics fébriles réguliers, souvent en fin d'après-midi [5]. L'exanthème de la MSA survient après un accès fébrile, il est maculo-papuleux et d'apparence couleur saumon. Il se manifeste au niveau des faces d'extension des membres, au niveau du cou et du tronc, et peut entraîner un dermographisme et un phénomène de Koebner [4]. Les troubles articulaires de la MSA se manifestent par des arthralgies, des arthrites fugaces et une polyarthrite chronique. A la ponction articulaire, on trouve entre 4000 et 40 000 leucocytes/ml. Souvent, des ankyloses carpiennes et des érosions de la hanche s'observent par la suite et peuvent nécessiter la mise en place de prothèses articulaires [4]. Dans le cadre des myalgies décrites, aucune myosite ni

Il n'existe cependant pas d'examen spécifique de dépistage de la MSA, raison pour laquelle le diagnostic est souvent retardé.

hausse du taux d'enzymes musculaires n'a été constatée. Les biopsies musculaires n'ont pas montré de modifications pathologiques. [4]. Une lymphadénopathie et une splénomégalie surviennent fréquemment, toutefois la plupart du temps d'amplitude faible à modérée [4]. Des atteintes séreuses peuvent s'observer sous la forme d'une péricardite ou d'une pleurésie lors de l'investigation diagnostique, sans être associées à des symptômes spécifiques. Les analyses de laboratoire montrent des paramètres inflammatoires très élevés (VS, CRP) ainsi que d'autres protéines de phase aiguë. La formule leucocytaire permet d'observer une leucocytose marquée avec neutrophilie et déviation à gauche ainsi qu'une légère anémie inflammatoire, une thrombocytose réactive et une élévation des enzymes hépatiques [4]. Les facteurs rhumatologiques et les anticorps antinucléaires sont négatifs. [5]. Une forte élévation du taux de ferritine dans le sérum est une indication précieuse quant au diagnostic de la MSA, constatée chez environ la moitié des patients [4]. Il existe différents schémas de classification pour la pose du diagnostic. Le système de classification de loin le plus utilisé a été publié en 1992 par Yamaguchi et al. (tab. 1) [8]. Trois formes d'évolution de la maladie s'observent: rémittente, récidivante et chronique [5]. La phase d'activité inflammatoire accrue présente un risque de complications engageant le pronostic vital telles que syndrome de la défaillance multiviscérale, épanche-

ment péricardique, purpura thrombotique thrombocytopénique, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), rhabdomyolyse ou encore syndrome hémophagocytaire. [7].

Les glucocorticoïdes, en particulier la prednisolone, constituent le traitement standard de la MSA [3]. Dans les cas particulièrement graves de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), la méthylprednisolone peut être administrée par voie intraveineuse [3]. Eftimiou et al. [3] ont rapporté une amélioration des symptômes chez près de 20% des patients suite à l'administration d'AINS. Si les traitements mentionnés ci-dessus s'avèrent inefficaces ou bien afin de limiter l'usage de glucocorticoïdes et d'AINS, il est possible de recourir aux DMARD [4]. Dans ce cas de figure, un traitement par méthotrexate s'avère bénéfique chez la majorité des patients [3]. En cas de MSA réfractaire, les inhibiteurs de TNF ainsi que l'anakinra ou le tocilizumab représentent de bonnes alternatives [9]. En l'absence de réponse au traitement, outre les DMARD et les *Biologics*, il est possible de recourir aux immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IgIV) [4].

Il n'existe cependant pas d'examen spécifique de dépistage de la MSA, raison pour laquelle le diagnostic est souvent retardé [10]. Le tableau clinique évoque le plus souvent une maladie infectieuse, ce qui induit le praticien en erreur. Il nous a fallu en tout 14 jours pour poser le diagnostic de MSA chez notre patient. Malgré de grandes souffrances, le patient n'a pas développé de complications mortelles comme celles décrites dans des séries de cas, nécessitant le plus souvent une prise en charge aux soins intensifs.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–7.
- 2 Shapiro ED. Lyme Disease. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(18):1724–31.
- 3 Eftimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):144–52.
- 4 Baerlecken NT, Schmidt RE. Adult onset Still's disease, fever, diagnosis and therapy. *Z Rheumatol.* 2012;71(3):174–80.
- 5 Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1971;30(2):121–33.
- 6 Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(1):48–51.
- 7 Manger B. Adult onset Still's disease. *Z Rheumatol.* 2008;67(5):415–22; quiz 423.
- 8 Yamaguchi M, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424–30.
- 9 Fautrel B, 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(2):262–6.
- 10 Hunt DP, et al. Case 22-2015. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(3):263–71.

Correspondance:
Dr méd. Christian Erbs
Spitalzentrum Biel AG
Vogelsang 84
CH-2501 Biel
christian.erbs[at]szb-chb.ch

Réponses: 1. c); 2. e); 3. d); 4. b) et c)