Un piège diagnostique

Etat fébrile avec neutrophilie, éruption cutanée et perturbation des tests hépatiques

Dr méd. Jessica Fischer^a, Dr méd. Sylvie Maitre^b, Dr méd. Olivier Lamy^a, Dr méd. Camillo Ribi^b

- ^a Service de Médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne
- ^b Service d'Immunologie et Allergie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne



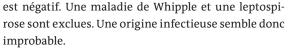
Présentation du cas

Ce patient de 65 ans consulte pour un état fébrile jusqu'à 40,2 °C avec frissons solennels, douleur pharyngée, asthénie et myalgies. Une pneumonie est suspectée et de la co-amoxicilline est prescrite. Après 3 jours, il n'y a pas d'amélioration clinique. Le patient note l'apparition d'une éruption cutanée érythémateuse avec des macules confluentes, non prurigineuse. Le rash a commencé sur le tronc, s'étendant aux extrémités et à l'abdomen, puis a disparu après 5 jours. L'antibiotique a été interrompu. Un ictère s'installe. Le patient est hospitalisé. A l'examen clinique T° 38,2 °C; TA 159/97 mm Hg; FC 110/min, FR 28/min, saturation à 93% sous 2 l d'O₂. Les sclères sont jaunes, sans autres lésions muco-cutanées. Le bilan sanguin montre une anémie normochrome normocytaire à 86 g/l, une leucocytose à 27 G/l, avec 83% de neutrophiles, dont 79% segmentés, une CRP 229 mg/l et une cholestase importante avec cytolyse hépatique (ASAT et ALAT à 4 fois la norme).

Question 1: Quel(s) examen(s) complémentaire feriez-vous à ce stade?

- a) Hémocultures
- b) Ferritine
- c) Echocardiographie
- d) CT thoraco-abdominal
- e) Tous ces examens

Plusieurs paires d'hémocultures et les cultures d'urine sont stériles. L'échocardiographie ne montre pas de signe d'endocardite, et le fond d'œil est normal. Le sédiment urinaire est normal. Le CT thoraco-abdominal exclut un foyer infectieux profond ou une cholécystite, mais montre une dilatation des voies biliaires de 25 mm. La ferritine est élevée à 3805 µg/l (N 30–300). L'ERCP et une cholangio-IRM ne montrent pas d'obstruction. Le patient bénéficie d'une nouvelle antibiothérapie à large spectre, sans amélioration. Le bilan extensif pour une infection atypique ou opportuniste



Le tableau est celui d'une fièvre d'origine indéterminée associée à une neutrophilie et une hépatite cholestatique. Le bilan immunologique montre à l'immunofixation une para-protéine IgG lambda. Les anticorps anti-nucléaires (ANA), facteur rhumatoïde, anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA), anticorps associés aux hépatites auto-immunes et à la cirrhose biliaire primitive sont négatifs. Les dosages du complément, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et des sous-classes d'IgG (IgG4) sont normaux. Une biopsie de l'artère temporale est normale.

Une thrombocytopénie nouvelle motive une ponction-biopsie de moelle (PBM), qui exclut un myélome multiple. Le PET-CT ne montre pas d'hyper-métabolisme suspect.

Question 2: Quel(s) sont les diagnostics à évoquer à ce stade?

- a) Lymphome malin non hodgkinien
- b) Polyarthrite rhumatoïde (PR)
- c) Lupus érythémateux systémique (LES)
- d) Maladie de Still de l'adulte
- e) Sarcoïdose

Une maladie onco-hématologique semble exclue avec une PBM et un PET-CT normaux. Il n'y a pas de manifestations articulaires ou biologiques pour une PR ou un LES. Compte-tenu de l'absence d'adénopathies hilaires, du fond d'œil normal et du dosage de l'ECA normale, la sarcoïdose est peu probable. A ce stade, nous évoquons une possible maladie de Still de l'adulte (MSA).

Parmi les nombreux critères diagnostiques proposés, ceux de Yamaguchi (sensibilité: 92% à 96%; spécificité 92%) sont les plus utilisés (tab. 1). Par ailleurs, une ferritine très élevée est souvent retrouvée lors de MSA.

La triade clinique évocatrice de MSA, état fébrile, éruption cutanée et arthralgies inflammatoires chez un sujet de plus de 16 ans, reste peu spécifique. Il n'y a pas



Jessica Fischer

d'élément clinique ou biologique pathognomique pour la MSA. D'autres maladies infectieuses, néoplasiques et inflammatoires peuvent donner un ensemble clinique proche (tab. 2) [1]. Le diagnostic de MSA est un diagnostic d'exclusion.

Tableau 1: Critères diagnostiques de Yamaguchi et al. pour la maladie de Still de l'adulte (extrait de Pouchot J, Vinceneux P. Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. Presse Med. 2004;33:1019–25. Copyright © 2004, Masson, Paris, publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Reproduction avec l'aimable autorisation).

Critères majeurs	Fièvre ≥39 °C pendant ≥1 semaine
	Arthralgies ou arthrites ≥2 semaines
	Éruption cutanée typique
	Leucocytes ≥10G/I avec >80% de polymorphonucléaires
Critères mineurs	Maux de gorge
	Adénopathies significatives d'apparition récente
	Hépatomégalie ou splénomégalie
	Perturbation des tests hépatiques
	Absence d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde
Critères d'exclusion	Infections (particulièrement septicémie et mononucléose infectieuse)
	Néoplasies (particulièrement lymphomes)
	Maladies systémiques (particulièrement vasculites et poly- arthrite rhumatoïde avec signes extra-articulaires)

Tableau 2: Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte (extrait de Pouchot J, Vinceneux P. Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. Presse Med. 2004;33:1019–25. Copyright © 2004, Masson, Paris, publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Reproduction avec l'aimable autorisation).

Maladies infectieuses	Septicémie à pyogènes
	Endocardite infectieuse
	Yersiniose
	Foyers infectieux profonds
	Infections virales (mononucléose infectieuse, parvovirose B19 rubéole, hépatite B, infection à cytomégalovirus ou à VIH)
	Parasitoses abcédées
Maladies tumorales	Maladie de Hodgkin
	Lymphomes malins non hodgkiniens
	Syndromes myéloprolifératifs
	Cancers viscéraux fébriles
Maladies systémiques	Rhumatisme articulaire aigu
	Polyarthrite rhumatoïde
	Panartérite noueuse
	Lupus érythémateux systémique
	Dermatopolymyosite
	Syndrome de Sweet
	Fièvre méditerranéene familiale
	Syndrome hyper-IgD
	Syndrome de Schnitzler
	Lymphadénopathie angio-immunoblastique
	Maladie de Whipple

Le patient présente 3 critères majeurs de Yamaguchi (fièvre, éruption cutanée fugace, neutrophilie) et 3 critères mineurs (pharyngite, perturbation des tests hépatiques et absence d'ANA et de FR). L'atteinte hépatique classique au cours de la MSA est une cytolyse asymptomatique, la cholestase est généralement peu marquée et l'ictère très rare.

Question 3: Quel traitement faut-il instaurer en tenant compte de la persistance de la fièvre et l'état général diminué?

- a) AINS
- b) Corticostéroïdes
- c) Méthotrexate
- d) Anti-TNFa
- e) Corticostéroïdes et méthotrexate

Le traitement de la MSA est empirique. Les AINS sont efficaces dans 20% des cas, mais sont contre-indiqués lors d'hépatopathie majeure. Les corticoïdes systémiques sont le traitement de choix. On utilise la prednisone entre 0,5 à 2 mg/kg [2]. L'efficacité clinique est souvent rapide, mais il est habituel de maintenir la dose d'attaque 4 à 6 semaines avant d'envisager une décroissance [3]. Lorsque la maladie n'est pas contrôlée ou qu'il existe une corticodépendance, un traitement de «fond» doit être envisagé. Le méthotrexate est le plus souvent utilisé. Lorsque ces traitements n'ont pas d'effet, les traitements biologiques sont utilisés.

Sous prednisone 1 mg/kg l'évolution est favorable, avec disparition de l'état fébrile et amélioration de l'état général en quelques jours. Les tests de cholestase et de cytolyse hépatiques se normalisent en 6 semaines.

L'évolution est marquée par plusieurs poussées inflammatoires lors des tentatives de sevrage de la corticothérapie (fig. 1). À chaque fois, le patient présente un état fébrile, des arthromyalgies diffuses et une asthénie associés à un syndrome inflammatoire biologique et une nouvelle perturbation des tests hépatiques. La réponse à l'augmentation des doses de prednisone est à chaque fois rapidement favorable. L'impossibilité de diminuer la prednisone en-dessous de 25 mg/j motive l'introduction de méthotrexate s/c. L'évolution clinique est satisfaisante sur plusieurs mois, avec normalisation des paramètres biologiques. La figure 1 illustre l'évolution de l'inflammation avec les modifications de la corticothérapie.

Les tentatives de réduire la Prednisone à 17,5 mg/j sous méthotrexate échouent, motivant l'ajout de tocilizumab (anticorps monoclonal bloquant le récepteur de l'IL-6). L'évolution est favorable, mais on note l'apparition d'une thrombopénie modérée. Le méthotrexate est mis en suspens et la posologie de tocilizumab est réduite. La thrombopénie se stabilise à environ 90 G/l

QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC?

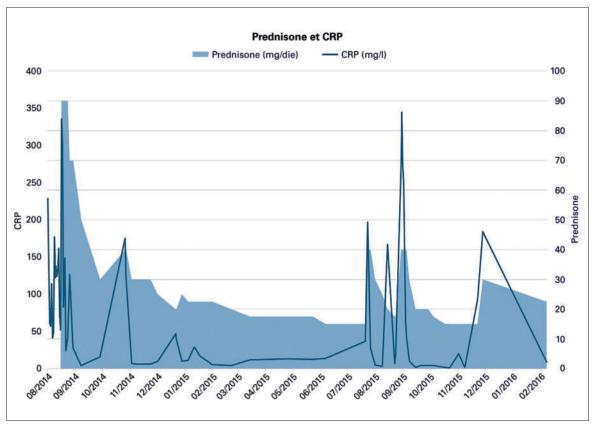


Figure 1: Evolution de l'inflammation avec les modifications de la corticothérapie.

Sous Prednisone 15 mg/jour et tocilizumab 4 mg/kg aux 4 semaines le patient présente une recrudescence du syndrome inflammatoire et une chondrite de l'arête du nez (fig. 2).

Question 4: A quel diagnostic différentiel pensez-vous suite à l'apparition de cette chondrite ?

- a) Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener)
- b) Chondrite infectieuse chez un immunosupprimé
- c) Polychondrite atrophiante (PCA)
- d) Panartérite noueuse (PAN)
- e) Sarcoïdose

L'apparition d'une chondrite nous éloigne de l'hypothèse initiale d'une MSA. Une maladie de Wegener doit être écartée. Les ANCA sont répétés et sont négatifs. Le sédiment urinaire est normal. Il n'y a pas d'évidence d'atteinte pulmonaire ou ORL.

Au vu de l'immunosuppression, il faut évoquer une cause infectieuse à germe pyogène ou opportuniste (*M. tuberculosis* ou mycobactérie atypique, infection fongique). Un prélèvement histologique est à envisager en cas de doute. Il n'y avait pas d'arguments pour une chondrite infectieuse chez le patient.

Dans le diagnostic différentiel inflammatoire, ni la PAN, ni la sarcoïdose ne se manifestent classiquement par des chondrites. Le diagnostic principal à évoquer, au vu de l'ensemble de l'histoire clinique, est la PCA, dont le nom anglais «relapsing polychondritis» tient



Figure 2: Recrudescence du syndrome inflammatoire et chondrite de l'arête du nez (la publication a été réalisée avec l'accord du patient).

compte de l'évolution caractéristique par poussées. La polychondrite est une maladie inflammatoire rare de présentation clinique variable. L'atteinte des cartilages est caractéristique, mais non obligatoire. Hormis la présentation classique de symptômes généraux associés à une chondrite des oreilles, du nez et de l'arbre trachéobronchique, la maladie peut toucher des tissus riches en protéoglycans (le média des artères inclus), l'œil (sclérite), les articulations (arthralgies), la peau, les valves cardiaques et les gros vaisseaux. L'étiologie de la PCA reste inconnue et il n'y a pas de marqueurs immunologiques spécifiques. Il s'agit donc d'un diagnostic clinique. Les critères diagnostiques de McAdam et Damiani peuvent être utiles (tab. 3).

L'échocardiographie et les fonctions pulmonaires sont normales. Le diagnostic est posé sur la base de critères de Damiani: 2 critères de McAdam (chondrite du nez et polyarthrite non érosive séronégative) et une bonne réponse aux corticostéroïdes, en plus de l'histoire clinique classique sous forme de poussées et de rémissions, après l'exclusion de causes infectieuses ou oncologiques. Sachant que la maladie touche les tissus riches en protéoglycans, comme les voies biliaires, la cholestase n'est pas étonnant. Il est à relever que, même si elle ne fait pas partie des critères diagnostiques de la PCA, elle est rapportée dans la littérature, même comme manifestation initiale d'une PCA [4].

La thrombopénie et l'anémie s'aggravent malgré l'arrêt du méthotrexate et la diminution des doses de tocilizumab. Il n'y a pas d'autre médication myélotoxique. L'anémie est macrocytaire hyporégénérative, avec un bilan vitaminique normal, sans spoliation ni hémolyse. La ferritinémie est entre 800 et 1300 µg/l. Mal-

Tableau 3: Critères diagnostiques de la polychondrite atrophiante (reproduction avec l'aimable autorisation de Arlettaz L, Ribi C. La polychondrite chronique atrophiante. Rev Med Suisse. 2010;830-4).

Critères diagnostiques de McAdam Présence d'au moins 3 critères sur 6:

- Chondrite bilatérale des pavillons auriculaires
- Polyarthrite non érosive séronégative
- Chondrite du nez
- Inflammation oculaire
- Chondrite des voies respiratoires
- Atteinte vestibulo-cochléaire

Critères diagnostiques de Damiani

Présence d'au moins un des critères suivants:

- Présence de 3 critères de McAdam
- Présence d'un critère de McAdam et d'une image histologique typique
- Présence de 2 critères de McAdam et réponse aux corticostéroïdes ou dapsone

gré une dose de prednisone de 30 mg/j et la poursuite du tocilizumab le syndrome inflammatoire n'est pas contrôlé.

Question 5: Devant l'aggravation d'une bicytopénie chez un patient traité pour une PCA, quel est votre diagnostic différentiel?

- a) Effet myélotoxique des immunosuppresseurs
- b) Cytopénies sur l'état inflammatoire
- Syndrome myélodysplasique
- d) Infection à mycobactéries atypiques
- Origine carentielle

De nombreux immunosuppresseurs peuvent induire des cytopénies. Dans notre cas l'introduction de tocilizumab coïncide avec l'aggravation d'une thrombopénie, effet secondaire bien décrit, mais qui n'explique pas l'anémie macrocytaire. Le méthotrexate avait été administré à dose modérée, en association avec de l'acide folique. La persistance de la cytopénie 3 mois après l'arrêt du méthotrexate parle contre un effet myélotoxique. Une anémie d'origine inflammatoire est envisageable. Il y aurait cependant une thrombocytose et non une thrombopénie. La recherche d'un syndrome myélodysplasique est primordiale, au vu de l'association fréquente (30% des cas) avec la PCA. La PBM est indispensable. Il faut par ailleurs exclure une infection opportuniste de la moelle, en particulier une mycobactériose atypique. Une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (syndrome d'activation macrophagique) est raisonnablement exclue sur la base de la clinique (absence d'état fébrile, bon état général, absence d'hépatosplénomégalie ou d'adénopathies).

La PBM met en évidence une anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB1) avec 5-10% de blastes. Un diagnostic de PCA associé à une hémopathie est retenu, motivant une intensification du traitement immunosuppresseur par l'ajout d'un anti-TNF (infliximab), reprise d'un traitement de fond de méthotrexate, et poursuite de la prednisone, avec une évolution lentement favorable. Des transfusions s'avèrent nécessaires. Un traitement du syndrome myélodysplasique par azacytidine est débuté, avec amélioration de la situation.

Discussion

Chez l'adulte présentant une fièvre d'origine indéterminée, plusieurs maladies inflammatoires dont la MSA font partie du diagnostic différentiel. Dans ce cas, les critères diagnostiques pour une MSA étaient remplis et ce diagnostic avait été retenu après exclusion d'autres causes et en l'absence d'arguments suffisants pour évoquer une autre maladie inflammatoire. Finalement

tiques pour une PCA, notamment l'inflammation des cartilages du nez, pas expliqué par la MSA. Donc, le diagnostic retenu est une PCA, diagnostic clinique et en utilisant les critères de Damiani. Cette maladie est souvent associée à un syndrome myélodysplasique, qui doit être systématiquement recherché [5].

l'évolution a fait apparaître des éléments caractéris-

Correspondance:
Dr méd. Jessica Valeria
Fischer
Centre hospitalier universitaire vaudois Departement
de medecine
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
jessv_tang[at]yahoo.com

Réponses

Question 1: e. Question 2: d. Question 3: b. Question 4: a, b, c. Question 5: a, b, c, d.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 Pouchot J, Vinceneux P. Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. Presse Med. 2004;33:1019–25.
- 2 Dudler J, Revaz S. La maladie de Still de l'adulte. Rev Med Suisse. 2008;4:702–6.
- 3 Gerfaud-Valentin M, et al. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. Rev Med Interne. 2014.
- 4 Ferronato M. Cholestasis as the initial presentation of relapsing polychondritis. Annals of Hepatology. 2011;10(4):565–7.
- 5 Arlettaz L, Ribi C. La polychondrite chronique atrophiante. Rev Med Suisse. 2010;830–4.