



Maladie de Still de l'enfant: questions les plus fréquentes

Dr Linda Rossi-Semerano

Centre de Référence National des Maladies
Auto-inflammatoires
Service de Rhumatologie Pédiatrique
Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

*Maladies auto-inflammatoires pratiques pour
les francophones*

7-8 septembre 2012

Maladie de STILL ou FS-AJI



**Comment peut-on poser un diagnostic
de
FS-AJI chez l'enfant au début de
l'histoire clinique?**

Quel diagnostic différentiel?

Forme systémique (FS-AJI) Ne ressemble à aucune autre



Le diagnostic (classification ILAR*)

- Fièvre quotidienne, au moins 15 j;
typique: 1 ou 2 pic/jour
- Arthrite: au moins 1 articulation
- +
- Éruption fugace, macules rosées
(tronc, racine des membres)
- ADP, HPMG, SMG
- Séríte

- **Formes atypiques:**

courbe thermique non typique

absence de l'éruption maculeuse

absence d'arthrite pendant les premiers mois de maladie*

- **Formes révélées par une complication:**

syndrome d'activation macrophagique (SAM)



Diagnostic d'exclusion

Maladie de STILL : entité à part

Groupe des *maladies auto-inflammatoires*

- Absence de réaction immune T et B spécifique: pas d'autoanticorps
- Rôle central de l'immunité innée
 - Cellules NK
 - Phagocytes



Cytokines pro-inflammatoires

IL-1

IL-6

Un cas clinique

Valentin, 16 ans

Un diagnostic après l'autre...



Transfert de l'hôpital Trousseau

MOTIF du transfert :

- Jeune homme de 16 ans
- Pas d'antécédents familiaux et personnels particuliers

- Altération de l'état général
- Fièvre
- Oligoarthritis
- Depuis 3 semaines

Histoire de la maladie

- Le 04/02/12: fièvre (41°) + toux + rhinite + douleurs musculaires + asthénie
- Diagnostic de syndrome grippal par le MT
- Durée: 3 semaines
- Persistance au décours de douleurs de l'épaule droite et de la hanche droite, impotence fonctionnelle totale
- + AEG: -7kg en 3 semaines, asthénie, anorexie

 SAU Hôpital Trousseau → Hospitalisation

Présentation initiale

- **Examen clinique:**

- Asthénique, algique
- Auscultation cardiopneumo N; abdomen souple, pas d'HSMG
- Ortho: douleur hanche droite et épaule droite à la mobilisation sans signes inflammatoires locaux
- Cut: erythème thoracique; chéilite; desquamation pulpe des doigts
- Neuro: N
- Aire gg: libres

- **Examens complémentaires:**
 - Syndrome inflamm. Bio : GB = 23300 dont 19540 PNN; CRP = 181; ferritine = 1094 ug/l; VS = 67 mm; BHC N; CPK = 44
 - Rx bassin, rachis, thorax, écho abdo: N
 - Echo hanches: épanchement intra articulaire de hanche bilatéral, + volumineux à droite
 - Echo cœur: lame de péricardite déclive
 - ECG N

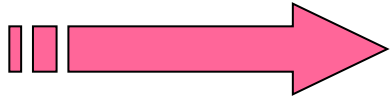
Evolution

➤ Fébrile durant toute la durée de l'hospitalisation

➤ Tt:

Réhydratation IV

Analgésie: Paracétamol + Advil + Nubain puis AINS



- Transfert service pédiatrie générale
- Hôpital Kremlin Bicêtre
- Le 29/02/12

Examen clinique

- Poids = 56.3 T° = 38° 3 PA = 150/73 FC = 85
- BDC réguliers sans souffle, auscultation pulmonaire N
- Abdomen souple, pas d'HSMG
- Articulaire: douleur spontanée de l'épaule droite et des 2 hanches; hanches limitées et douloureuses (prédominant à droite) en flexion/ extension/ rotation externe et interne. Epaule droite douloureuse et limitée. Arthrite du genou gauche.
- Cutané: desquamation de la pulpe des doigts
- ORL: pharyngite, discrète hyperhémie conjonctivale; aires gg cervicales libres

Hypothèses diagnostiques?



- **Rhumatisme inflammatoire chronique débutant** : maladie de Still, spondylarthropathie
- « **Infectieux** » : arthrites réactionnelles, Lyme
- **Vascularites** systémiques

Quels examens complémentaires?



Biologie

- NFS: GB = 24970 dont 19980 PNN; Hb = 12.3; VGM = 85.6; Pq=871000; hemostase N
- Iono sang N ; CPK = 117 ; LDH = 267
- Hémocultures : négatives
- IDR/ quantiféron: -
- Sérologies EBV,VIH, CMV, Mycoplasme, Bartonella, Lyme, ASLO -

- Ferritine glycosylée 36% (< 20% : Still)
- Calprotectine fécale: 20 ug/g (N<50)
- Immunologie: AAN, ac anti DNA, antimitochondries, LKM1,LC1, anti muscle lisse, ASCA, anticytoplasme des PNN, FR,

Imagerie

- Rx bassin, hanches, rachis (29/02/12): N
- Rx thorax (01/03/12: N)
- Echo hanches + genoux: épanchement articulaire des 2 hanches,
très volumineux dans la hanche droite et du genou droit
- Echo cœur: très minime décollement péricardique sans retentissement hémodynamique
- Angio IRM cérébrale: N
- Biopsie musculaire : pas d'argument pour une vascularite

- **Hypothèse retenue = MALADIE DE STILL**

- **Ttt par Corticoïdes à 1 mg/kg/j le 05/03/12**

- **Evolution spectaculaire:**
 - Apyrexie
 - Analgésie
 - Amélioration nette des amplitudes articulaires
 - Reprise de la marche
 - Diminution du sd inflammatoire biologique : GB = 16000 dont 11870 PNN ; CRP = 26 ; VS = 79

Appel Trousseau :
hémoculture positive à
Staphylocoque doré Methi S

2 examens indispensables

Lesquels?



Ponction articulaire de hanche

Liquide citrin, trouble

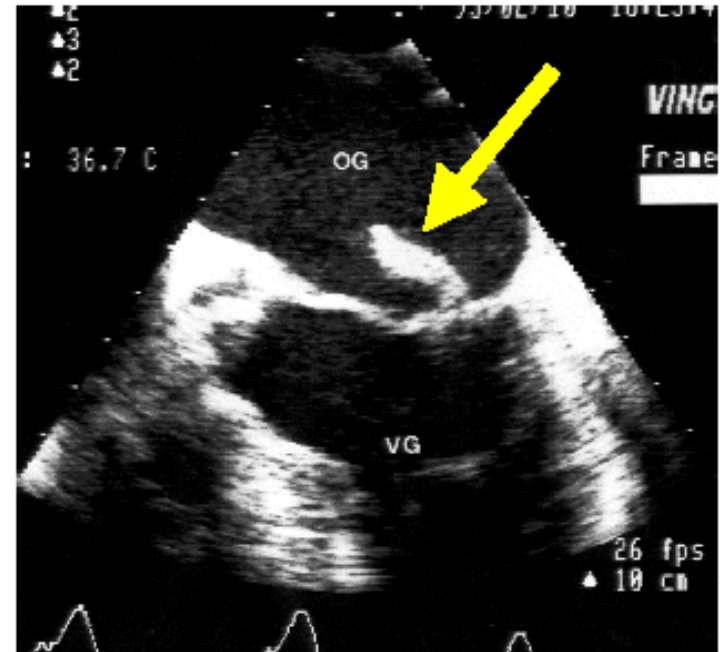
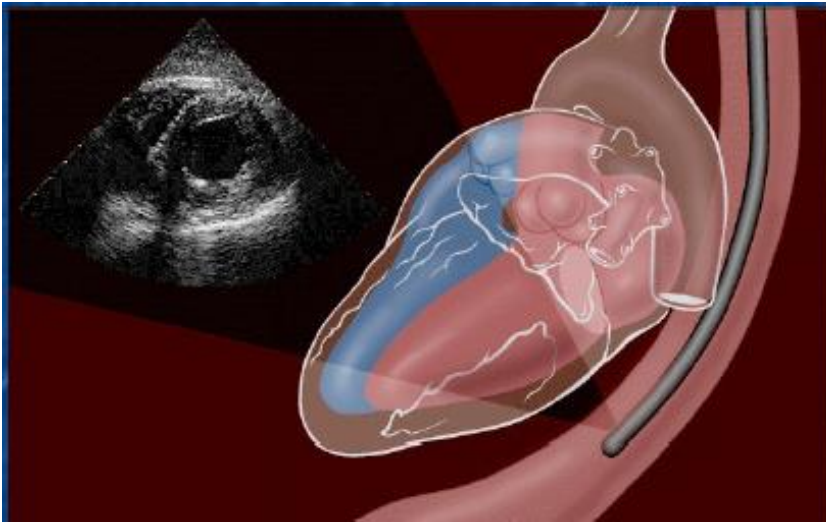
- 63000 éléments/mm³ dont 97% de PNN non altérés
- Absence de microcristaux
- Bactério: staphylocoque Methy S

- Anapath: synovite infectieuse torpide ou décapitée par les atb

**Arthrite septique de hanche à
staphylocoque doré!**

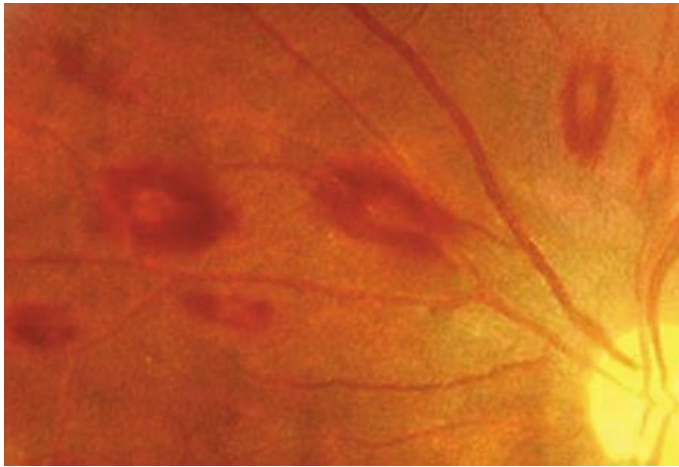
ETO

- Image échogène sur le corps de la GVM versant ventriculaire infracentrimétrique + sur le cordage de la GVM de 1.3 cm
- Image échogène mobile sur le corps du feuillet septal de la valve tricuspide (0.92 x 0.55cm)
- IM modérée à double jet



Examen ophtalmologique

- Présence de nodules de Roth au fond d'œil



Recherche porte d'entrée

- À priori pas de toxicomanie
- Fissure anale
- Recherche de gîtes microbiens : écouvillons
 - **Nez : staph doré → Ttt par Fucidine 7 jours**
 - Oreille : stérile
 - Pharynx: stérile
 - Anus : stérile

Prise en charge thérapeutique

- **Biantibiothérapie** par voie intraveineuse :
 - Bristopen 2g x 6/j pendant 4 semaines
 - Gentamicine 3 mg/kg/j en 3 prises par jour pendant 5 jours
- 20/03/12: **Drainage chirurgicale** avec synovectomie partielle (bon état du cartilage de la tête fémorale); ablation du redon à J5 (liquide stérile)
- **Immobilisation** 6 semaines
- Poursuite **Corticothérapie à visée antalgique** à 0.3 mg/kg puis décroissance progressive
- Antalgie par **AINS**

Diagnostiques différentiels



Chez le petit enfant

- Infections : bactériennes (endocardite), brucellose, maladie de Lyme, maladie des griffes du chat; virales
- Leucémie, neuroblastome
- Syndrome de Kawasaki (formes atypiques)
- Fièvre récurrentes héréditaires (CAPS, MKD)
- Syndrome de Marschall ou PFAPA
- Syndrome de Blau
- Syndrome de Sweet

Chez le grand enfant

- Colopathies inflammatoires
- Connectivite (lupus, DM)
- Vascularites (PAN)
- Maladie de Bechet
- TRAPS, FMF
- Syndrome de Castleman
- Rhumatisme articulaire aiguë (DOM-TOM)

**Quelles options
thérapeutiques ?**

Options thérapeutiques : place des biothérapies



- ✓ Traitement initial **AINS ± corticoïdes** (1 à 2 mg/Kg)
- ✓ **Méthotrexate** (0.6 mg/Kg) irrégulièrement efficace, formes articulaires
- ✓ Introduction précoce des **biothérapies** dès cortico-dépendance ou résistance
- ✓ Peu de place pour les **anti-TNF alpha**
- ✓ **Anti-IL1, anti-IL6**
- ✓ Dernière ligne : formes systémiques très sévères **thalidomide, cyclosporine**

BLOQUEURS DE L'IL-1

Anakinra (Kineret®) : analogue de l'IL-1Ra

Pas d'AMM

- ✓ Administration quotidienne en sc
- ✓ Dosage usuel de 2 mg/Kg (de 1 à 8 mg/Kg)
- ✓ Efficacité : dans 30 à 50 % des cas*

- ✓ Tolérance :
 - injection douloureuse (environs 50% des cas**)
 - susceptibilité aux infections
 - neutropénie et toxicité hépatique
 - effets à long terme

Effet indésirable sévère chez ~ 10% des patients**

*Pascual, J Exp Med 2005
Gattorno, Arthritis Rheum 2008
**Rossi-Semerano, PReS 2012

Canakinumab (Ilaris®)

anticorps monoclonal humanisé contre l'IL-1 β

Résultats préliminaires dans la FS-AJI*

- ✓ 23 pt avec maladie active articulaire et systémique
- ✓ 4 mg/Kg toutes les 4 semaines par voie sc
- ✓ Efficacité: 13/22 pt évaluables répondeurs
dose de corticoïdes diminué majorité des pts
- ✓ Tolérance bonne: infections voies aériennes supérieures
troubles gastro-intestinales
2 EIs (progression colite et gastrite)

**Pas d'AMM dans
cette indication**

*Essai RC international de
phase III en cours*

*Ruperto; Ann Rheum Dis 2009

BLOQUEURS DE L'IL-6



Tocilizumab (RoActemra®): anticorps monoclonal contre l'IL-6R

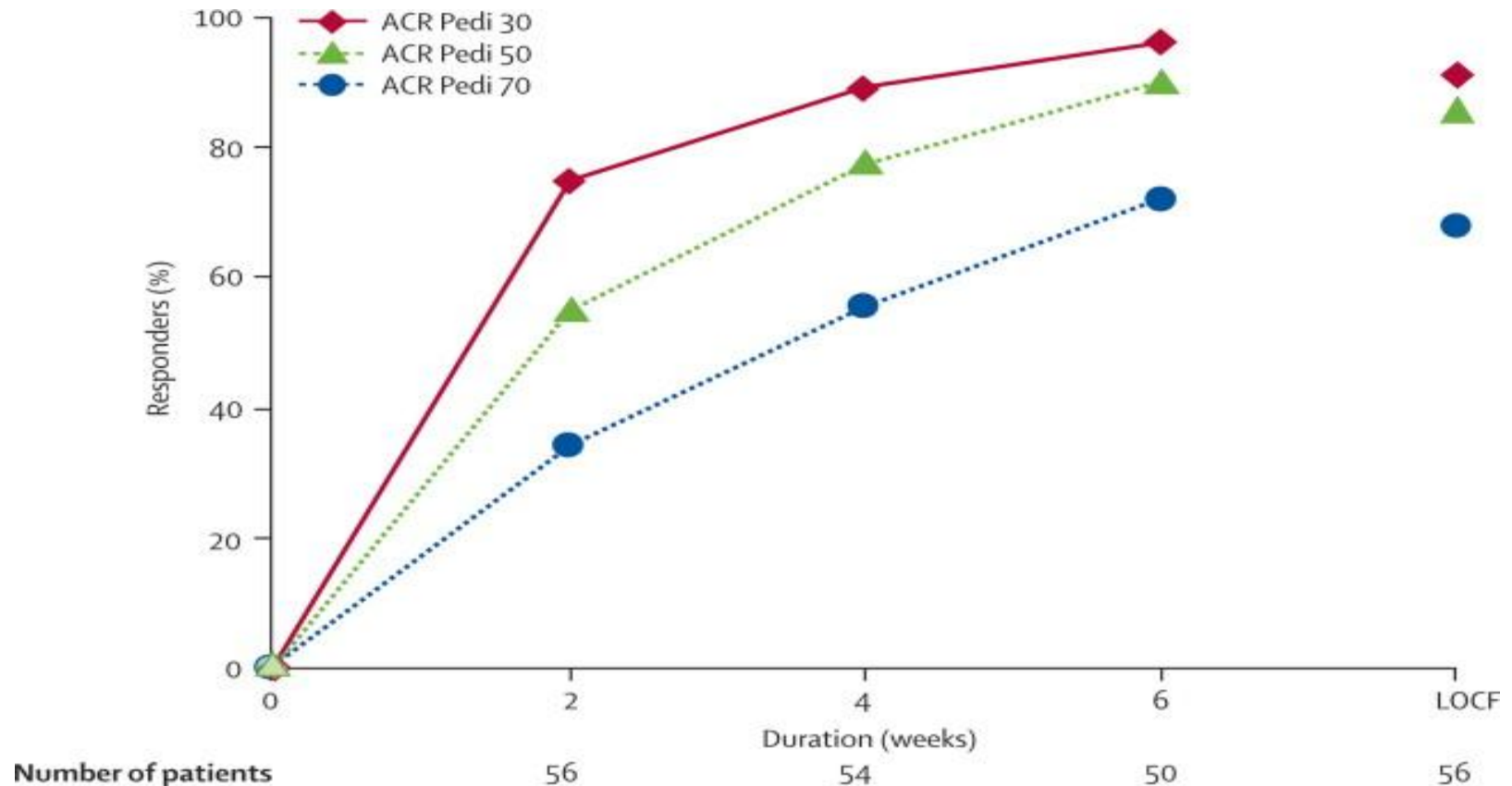
- ✓ Administration par voie IV toutes les 2 semaines
- ✓ Dose 8 ou 12 mg/Kg selon le poids (> ou < 30 kg)

Étude japonaise RC en double aveugle*:

- 56 pt (2-19 ans) 3 doses de tocilizumab 8 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 6 semaines en ouvert
- Pt répondeurs (ACR Pedi 30 et CRP <5 mg/L) étaient randomisés placebo vs tocilizumab pour 12 semaines

AMM FS-AJI ≥ 2 ans

Efficacy and safety of tocilizumab in patients with SoJIA, a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Yokota et al; Lancet 2008



Tolérance : infections VAS; EIG: 2 réactions anaphylactiques, 1 perforation duodénal et une hémorragie gastro-intestinal

TENDER trial phase 3: résultats à 12 semaines

Confirmation d'une très bonne efficacité:

- 112 pts (75 TCZ, 37 placebo)
- JIA ACR 30 + absence de fièvre: 85% vs 24%
- JIA ACR 70 : 71% vs 8%

Tolérance

4 EIs (angio-œdème et urticaire, varicelle, arthrite bactérienne); guérison sans séquelles

Prévention et gestion des effets indésirables

Les infections



Protection vaccinal

- Vaccins vivants avant le début du traitement (≥ 3 semaines)
- Anti-pneumocoque (prevenar 13 < 5 ans, pneumo 23 > 5 ans)
- Antigrippal

Éliminer toute infection intercurrente ou antécédent d'infection bactériennes sévères récurrentes

Dépistage d'une tuberculose latente

IDR \pm Rx thorax et Quantiferon

En cas d'infection grave sous biothérapie

- Examen clinique rapide
- Suspension temporaire du médicament (anakinra demie vie très courte, canakinumab demie vie d'environ 28 j)

Ne pas associer 2 biothérapies

La tolérance locale

- Emla (au moins 1 h avant injection)
- Glace
- Sortir à l'avance le produit du réfrigérateur
- Varier le site d'injection
- Changement thérapeutique
(anakinra → canakinumab)

La tolérance biologique*



- Avant le début du traitement :
NFS (PNN)
BHC, urée, créatinine
Cholestérol tot, LDL et HDL, triglycérides
- Suivi du traitement
Contrôle à 1 mois du début et
ensuite tous les 3 mois (NFS, BHC),
bilan lipidique tous les 6 mois

*Fiches pratiques du CRI bientôt en ligne

En cas de traitement par tocilizumab*



- Avant le début du traitement :
 - NFS (PNN, PLT)
 - ASAT, ALAT, urée, créatinine
 - Cholestérol tot, LDL et HDL, triglycérides
 - Sérologie hépatite B, C et HIV
- Suivi du traitement
 - Contrôle NFS, ASAT, ALAT tous les 15 j pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois si absence d'anomalies
 - Contrôle lipides sériques 4 à 8 semaines après le début