

Efficacité spectaculaire du Tocilizumab au cours d'une forme systémique réfractaire de la maladie de Still de l'adulte : à propos d'un cas

S. Grine^(*), M. Ammi, O. Hocine, F. Hamrou, L. Hadjene, S. Taharboucht, A. Hatri, A. Laouameur, M. Meziani, S. Zekri, A. Tebaibia
Service de médecine interne,
Établissement public hospitalier d'El Biar

(*) Correspondant :

E-mail : sabrina_grine@hotmail.com

Résumé

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une affection inflammatoire systémique rare ^[1], touchant préférentiellement l'adulte jeune. Le traitement est empirique, il repose essentiellement sur l'association de corticostéroïdes et du Méthotrexate (MTX) ^[2].

L'anticorps anti IL6 (Tocilizumab) a été rarement utilisé dans cette indication. En effet, il est réservé aux formes réfractaires au traitement conventionnel. Jusqu'en 2016, seulement une cinquantaine de cas ont été rapportés ^[3]. Nous rapportons une nouvelle observation.

Patient âgé de 20 ans, sans antécédents particuliers, a présenté une altération fébrile de l'état général, érythème fugace au niveau du bras droit, hépato splénomégalie, odynophagie, arthrite de la cheville droite et arthromyalgies le confinant au lit.

Biologie : hyperleucocytose à prédominance PNN, syndrome inflammatoire, hyperferritinémie, hépato cytolysse et cholestase hépatique. Le bilan immunologique était négatif. Après avoir éliminé les causes infectieuses, inflammatoires et néoplasiques, le diagnostic de MSA dans sa forme systémique a été posé.

Le patient a reçu des bolus de méthylprednisolone 1g/j pendant 3 jours, puis relais prednisone 1 mg/kg/j per os pendant 1 semaine, puis augmenté à 2mg/kg/j à cause d'une corticorésistance.

L'association du MTX à dose efficace, et de perfusions d'immunoglobulines à dose recommandée n'a pas amélioré l'état du patient.

Devant l'aggravation de l'état clinique, avec apparition de troubles de la conscience (coma stade II), le Tocilizumab (TCZ) a été instauré (8 mg/kg/mois) permettant la disparition des symptômes sus cités, la correction progressive des données biologiques et l'obtention d'une rémission prolongée.

Conclusion : Cette observation a démontré que le Tocilizumab est un traitement efficace de la Maladie de Still de l'adulte dans sa forme systémique, sévère et réfractaire au traitement conventionnel. Ce traitement semble être un espoir thérapeutique, néanmoins des études plus larges sont nécessaires.

Mots clés :

Maladie de Still de l'adulte, tocilizumab, forme systémique et réfractaire, hyperferritinémie, corticorésistance

Summary

Adult-onset still's disease (AOSD) is a rare systemic inflammatory disorder, affecting essentially young adult. Due to the rarity of this disease, its treatment is not based on controlled study, but on case based experiences. It combines corticosteroids and Méthotrexate (MTX).

Overall, until 2016, the literature reported only about fifty patients with refractory AOSD treated with IL-6 inhibitor (Tocilizumab). We report a new observation of a severe case.

A previously healthy 20-year-old male patient, was referred to our hospital for persistent high fever with a deterioration of the general status, evanescent skin rash, sore throat, hépato splénomégaly, arthritis of the right ankle, arthralgia and myalgia. Laboratory tests revealed marked inflammation, hyperferritinemia, striking neutrophilic leukocytosis and abnormal liver function tests. The immunological test was clear. The patient was diagnosed as AOSD after infection, malignancy, hematologic disorders, and other autoimmune diseases were excluded.

Pulsed methylprednisolone therapy (1g/day for 3 days) was initially administered, relayed with oral prednisone 1 mg/kg/day during 1 week, then increased to 2mg/kg/day because of steroid-resistance, but no remarkable results were noted.

MTX with effective dose, and infusions of intravenous immunoglobulins, were unable to ameliorate the patient's conditions. The symptomatology was getting worse, with appearance of consciousness disorders, then, we decided to add Tocilizumab intravenously (8 mg/kg/month).

Follow up : Impressive improvements were obtained in both clinical and laboratory parameters allowing a sustained remission

Conclusion : This case demonstrate that Tocilizumab is an effective treatment of the Adult onset still's disease in its systemic, severe and refractory form. This treatment seems to be a therapeutic hope, nevertheless, larger randomized studies are necessary.

Keywords :

Adult-onset still's disease, Tocilizumab, systemic and refractory form, hyperferritinemia, steroid-resistance

Introduction :

La MSA est une maladie inflammatoire rare, de cause inconnue ^[1], elle touche l'adulte jeune, avec une prépondérance féminine ^[4]. L'incidence est estimée à 0,05/100 000 hab ^[5].

Elle est caractérisée par une triade clinique (fièvre, arthralgies ou arthrites et éruption cutanée) et sur le plan biologique un syndrome inflammatoire avec baisse de la fraction glycosylée de la ferritine.

Le diagnostic de la MSA repose sur des critères de classification de Yamagushi ^[6] et de Fautrel ^[7], toutefois, il demeure un diagnostic d'exclusion.

Le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie et le MTX. Le control de la maladie est obtenu par les corticostéroïdes dans 65% des cas ^[8], et le MTX est dans 40 à 70% des cas ^[8,9].

La prise en charge thérapeutique de la MSA a été révolutionnée grâce aux avancées physiopathologiques récentes qui ont permis de définir deux phénotypes : une forme systémique et une forme articulaire ^[10]. De nouvelles thérapies ciblées, telles que l'anti TNF alpha, l'anti IL-6 et l'anti IL-1 (Anakinra), ont été utilisées avec succès dans le traitement des cas résistants au traitement conventionnel ^[11].

Il a été rapporté que le TCZ serait plus efficace dans les formes articulaires, tandis que l'Anakinra a donné de meilleurs résultats dans les formes systémiques ^[10].

Nous rapportons une observation, où le TCZ a été utilisé avec succès dans une forme systémique sévère et réfractaire de MSA.

Observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 20 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, qui nous a été adressé pour exploration d'un tableau clinique associant : une altération fébrile de l'état général, éruption cutanée érythémateuse fugace au niveau du bras droit, hépatomégalie minime, splénomégalie type II, odynophagie, pharyngite, arthrite de la cheville droite et arthromyalgies le confinant au lit. Cette symptomatologie est apparue de manière brutale, et dure depuis une douzaine de jours.

À la Biologie, on a noté une hyperleucocytose à 39 000 el /mm³ à prédominance PNN, VS : 45 mm /h, CRP : 96 mg/L, ferritinémie >2000 ng/mL, ASAT : 2xNormale (N), ALAT : 4xN, GGT : 6xN et PAL : 3xN. Le bilan immunologique (FAN et ANCA) était négatif.

Devant ce tableau les causes infectieuses, inflammatoires et néoplasiques ont été écartées.

Le diagnostic de MSA dans sa forme systémique a été posé puisque le patient remplissait tous les critères de Yamagushi ainsi que ceux de Fautrel en dehors de la fraction glycosylée de la ferritine.

Le patient a été traité par des bolus de methylprednisolone 1g/j pendant 3 jours, entraînant une nette amélioration clinique. Mais dès le passage à la voie orale à raison de 1 mg/Kg/j de prednisone, une exacerbation de la symptomatologie a été notée. L'augmentation de la dose de prednisone à 2mg/kg/j n'a pas permis d'amélioration significative. La forme de MSA corticorésistante a été retenue, ce qui a justifié l'introduction du MTX (20 mg/semaine), ainsi que des perfusions d'immunoglobulines à 2g/kg répartis en 4 jours.

L'aggravation de la symptomatologie (fièvre à 40°C, arthromyalgies invalidantes, odynophagie intense) avec apparition de troubles de la conscience type coma stade I, ont motivé l'adjonction du TCZ (8 mg/kg/mois).

Dès la première cure, nous avons noté une amélioration de l'état général, diminution de la fièvre ainsi que des arthromyalgies. La deuxième cure a permis l'obtention d'une rémission avec apyrexie totale, disparition des troubles de la conscience ainsi que du reste de la symptomatologie avec amendement du syndrome inflammatoire, disparition de l'hyperleucocytose et correction du bilan hépatique.

Actuellement, après 7 cures de TCZ, le patient est toujours en rémission complète. Le MTX a été maintenu à 20 mg/semaine, avec une dégression des corticoïdes jusqu'à 10 mg/j.

Discussion :

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. Dans les cas réfractaires, l'obtention de la rémission, qui était utopique auparavant, est devenue un objectif réalisable.

Le traitement de première ligne de la MSA repose sur les corticoïdes et le MTX, avec un succès de 65% pour les corticoïdes seuls et de 40 à 70% pour le MTX ^[8,9]. Au cours des formes de MSA réfractaire au traitement conventionnel, les biothérapies ont fait preuve de leur efficacité, particulièrement l'Anakinra, dans les formes systémiques et le Tocilizumab dans les formes articulaires ^[10].

Selon ces données de la littérature ^[10], la biothérapie adéquate pour notre patient, aurait été l'Anakinra, mais devant la non disponibilité de ce médicament, notre choix s'est porté sur le TCZ.

Ce choix a été conforté par les résultats des séries de cas retrouvées dans la littérature.

À noter que très peu d'études sont disponibles, elles sont majoritairement rétrospectives et portent généralement sur un nombre limité de patient.

Dans l'ensemble, jusqu'en 2016, une cinquantaine de cas de MSA réfractaire traitée par TCZ a été rapportée.

Efficacité spectaculaire

dans la littérature [3] avec un taux de succès du TCZ variant entre 68% et 86%.

- Nous citons la principale série rétrospective, celle de Ortiz-Sanjuan, portant sur 34 patients suivis pour MSA réfractaire au traitement conventionnel et traités par TCZ à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 à 8 semaines, retrouvait une disparition des symptômes articulaires chez 68% des patients avec une nette amélioration des signes systémiques associés, et une normalisation des marqueurs biologiques de l'inflammation [12].

Quant à la série de Cipriani et al. portant sur 11 patients le TCZ a permis une rémission complète chez 82 % des malades. Également, la série de Puéchal et al (14 patients), le taux de succès était de 86% [13][14]

L'efficacité du TCZ a également été rapportée au cours de plusieurs cas cliniques de MSA avec comme manifestations dominantes, un purpura nécrotique [15], une détresse respiratoire [16], une péricardite constrictive avec une pleurésie [17].

Cet anticorps monoclonal semble plus efficace au cours des formes articulaires de MSA, avec une amélioration des signes systémiques associés ainsi qu'un effet d'épargne cortisonique [2].

Chez notre patient, après 2 cures de TCZ, on a noté une amélioration spectaculaire de l'état général, avec disparition des troubles de la conscience et de la fièvre, l'arthrite de la cheville droite, les arthromyalgies et l'odynophagie, ont régressé, le bilan hépatique se normalisait, l'hyperleucocytose disparaissait et les marqueurs de l'inflammation se négatifaient.

Le TCZ a permis, en plus du sevrage cortisonique, l'obtention d'une rémission soutenue.

La durée du traitement par le TCZ reste à définir, il a été rapporté des durées de traitement allant de 6 à 18 mois [18][19].

Nous avons noté, en plus de l'efficacité, une bonne tolérance du TCZ chez notre patient, alors que dans la littérature des cas de syndrome d'activation macrophagique, d'infection à cytomégalovirus survenus sous ce traitement ont été rapporté par certains auteurs [20][21].

Conclusion :

Notre observation apporte un argument supplémentaire en faveur de l'efficacité du Tocilizumab dans la maladie de Still de l'Adulte sévère et réfractaire au traitement de première ligne.

d'une forme systémique

Cet anticorps monoclonal a démontré son efficacité aussi bien dans la forme articulaire de la maladie de Still de l'Adulte que dans sa forme systémique, ce qui peut offrir une alternative à l'Anakinra en cas de forme réfractaire systémique.

Ce traitement semble être prometteur en cas de maladie de Still de l'Adulte réfractaire, mais des études à grande échelle sont nécessaires afin de codifier l'utilisation de cet anticorps monoclonal.

Bibliographie :

1. Fautrel B : Adult-onset Still disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2008 22 (5): 773-92
2. Wabb M., Rachidi W., Nassar K. et al Maladie de Still de l'Adulte : mise au point thérapeutique. Treatment of adult onset Still's disease : a review. Rev Mar 2015; 32: 32-8
3. http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/tocilizumab2016/TOCIZ_23_Still_Adulte.pdf
4. Pouchot J, Kahn ME, Viceneux P. Maladie de Still de l'adulte. In : Kahn ME. Maladies et syndromes systémiques. Paris : Flammarion, 2000;449-69.
5. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, et al. Epidemiology of adult Still's disease. Estimate of the incidence by a retrospective study in west France. Ann Rheum 1995;54:587-90.
6. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992;19:424-30.
7. Fautrel B, Zing E, Golmard JL et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine 2002;81:194-200.
8. 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;62:2530-5.
9. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. Medicine 2014;93:91-9.
10. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T et al. Treatment of adult-onset Still disease. Ther Clin Risk Manag 2015;11:33-43.
11. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult-onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008 67: 30-3
12. Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Calvo-Rio V et al. Efficacy of Tocilizumab in conventional treatment refractory Adult-Onset Still's Disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. Arthritis Rheumatol 2014;66:1659-65.
13. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. Clin Rheumatol 2014;33:49-55.
14. Puechal X, DeBandt M, Berthelot JM et al. Tocilizumab in refractory adult-onset Still disease. Arthritis Care Res [Hoboken] 2011;63:155-9.
15. Hubac J. Efficacité spectaculaire du tocilizumab dans une maladie de Still de l'adulte sévère avec purpura nécrotique diffus, réfractaire à la corticothérapie. L'anakinra
16. Morrono CD, Zarza LP, Gil JG et al. Benefit of Tocilizumab Therapy for Adult-Onset Still Disease Complicated With Acute Respiratory Distress Syndrome. J Rheumatol. 2016 Aug.
17. Kawaguchi H1, Tsuboi H1, Yagishita M1, et al. A Case of Severe Adult-onset Still Disease with Constrictive pericarditis and Pleuritis that Was Successfully Treated with Tocilizumab in Addition to Corticosteroids and Cyclosporin A. Intern Med 2017 Dec 21
18. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S et al. Glucocorticoid and cyclosporin refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. Rheumatol 2009;28:485-7.
19. Suematsu R, Ohta A, Matsuura E et al. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. Mod Rheumatol 2012;22:712-9.
20. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still disease. Ann Rheum Dis 2009;68:153-4.
21. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage activation syndrome. Mod Rheumatol 2011;21:92-6.