



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+04401+ | +015115+ A +0.0X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 040/19

MALADIE DE STILL DE L'ADULTE (A propos de 8 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/02/2019

PAR

Mlle. EL JABRI ZINEB

Née le 01 Juin 1992 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie de Still de l'adulte – Maladie inflammatoire systémique – Fièvre hectique
Atteinte articulaire – Hyperferritinémie – Ferritine glycosylée

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
M. EL KARTOUTI ABDESLAM	} JUGES
Professeur de Pharmacie clinique	
M. ZINEBI ALI.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. EL BENAYE JALAL	
Professeur agrégé de Dermatologie	
M. EDDOU HICHAM	
Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	
M. KHALLOUFI ABDELAZIZ.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Hématologie	

LISTE DES ABREVIATIONS:

AAN	: Anticorps antinucléaire
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADP	: Adénopathie
AFP	: Alpha foetoprotéine
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
ALAT	: alanine aminotransférase
ASAT	: aspartate aminotransférase
CA 19-9	: Carbohydate Antigen 19-9
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
COX2	: Cyclo-oxygénase de type 2
CPK	: créatinine phosphokinase
CPK	: Créatine phospho-kinase
CRP	: C- réactive protéine
CTL	: Lymphocyte T cytotoxique
DCI	: Dénomination commune internationale
DMARD	: Disease-modifying antirheumatic drug
DNA	: Acide désoxyribonucléique
EBV	: Epstein Barr virus
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EMG	: Electromyographie

FG	: Ferritine glycosylée
GB	: Globules blancs
GGT	: gamma glutamyl transférase
Hb	: Hémoglobine
HLA	: Human leukocyte antigen
HMG	: Hépatomégalie
HSV1	: Herpès simplex virus de type 1
Ig G	: Immunoglobuline type G
Ig M	: Immunoglobuline type M
IgE	: Immunoglobuline E
IL	: Interleukine
ILAR	: International League of Associations for Rheumatology
INF- gamma	: Interféron gamma
LCR	: Liquide céphalorachidien
LDH	: lactate déshydrogénase
M-CSF	: Macrophage-colony stimulating factor
MSA	: la maladie de Still de l'adulte
MTX	: Methotrexate
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PQ	: Plaquettes
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
SAM/SALH	: Syndrome d'activation macrophagique/ Syndrome d'activation lympho-histiocytaire.
SMG	: Splénomégalie

T3	: Tri-iodothyronine
T4	: Tétr-iodothyronine
TCA	: Taux de céphaline activé
TGF-β	: Transforming growth factor β
Th	: T helper
TLR	: Toll-like receptor
TNF-α	: Tumor necrosis factor-alpha.
TP	: Taux de prothrombine
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
VGM	: Volume globulaire moyen
VIH	: Virus d'immunodéficiency humaine
VN	: Valeur normale
VS	: Vitesse de sédimentation des globules rouges

LISTE DES FIGURES:

Figure 1: Données physiopathologiques actuelles sur la maladie de Still de l'adulte.

Figure 2: Eruption cutanée faite de macules siégeant au niveau de la jambe gauche (Observation n°8).

Figure 3: Répartition des patients selon l'âge.

Figure 4: Répartition des patients selon le sexe.

Figure 5: Pourcentage des patients selon l'origine géographique.

Figure 6: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Figure 7: Répartition des patients selon les manifestations biologiques.

Figure 8: Répartition des patients selon le traitement reçu.

Figure 9: Pourcentage des patients selon le profil évolutif.

Figure 10: Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries.

Figure 11: Pourcentage des patients ayant un début de la maladie entre 16 et 35 ans comparé aux données de la littérature.

Figure 12: Courbe thermique typique d'une maladie de Still de l'adulte.

Figure 13: Carpite fusionnante isolée au cours d'une MSA.

Figure 14: Eruption cutanée: macules rosées au niveau des membres inférieurs.

Figure 15: Eruption cutanée maculo-papuleuse de couleur rosée-saumon au niveau du dos et du membre supérieur.

Figure 16: Principaux types d'évolution de la MSA.

Figure 17: Pourcentage des formes évolutives des patients de notre série comparées à celles d'autres études.

Figure 18: Rémission de la MSA sous corticoïdes seuls.

Figure 19: Rémission de la MSA sous corticoïdes + Méthotrexate.

Figure 20: Schéma thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte.

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Agents infectieux incriminés dans le déclenchement de la maladie de Still de l'adulte.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

Tableau 3 : Tableau résumant les signes cliniques

Tableau 4 : Tableau résumant les signes biologiques retrouvés chez nos patients

Tableau 5 : Différents traitements reçus par nos patients.

Tableau 6 : Profil évolutif des patients de notre série.

Tableau 7 : Tableau résumant l'épidémiologie de la MSA selon la littérature.

Tableau 8 : Signes cliniques de MSA retrouvés chez nos patients comparés aux données de la littérature.

Tableau 9 : Etude de la sensibilité et spécificité de ferritine et ferritine glycosylée selon Fautrel.

Tableau 10 : Principaux marqueurs proposés pour le diagnostic de la MSA.

Tableau 11 : Fréquence des différentes perturbations paracliniques observables dans 659 cas de MSA d'après Pouchot et al.

Tableau 12 : Manifestations biologiques de MSA comparées aux données de la littérature.

Tableau 13 : Critères diagnostiques de MSA selon Yamaguchi et al, Fautrel et al et Cush.

Tableau 14 : Performances des critères de classification de MSA.

Tableau 15 : Principaux diagnostics différentiels de la MSA et explorations complémentaires utiles pour les écarter.

Tableau 16 : Phénomènes physiopathologiques et cliniques en fonction des formes évolutives de la MSA.

Tableau 17 : Principales études évaluant l'efficacité de la biothérapie dans le traitement de la MSA.

Tableau 18 : Principaux traitements utilisés dans la MSA.

PLAN

INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	14
DEFINITION	16
PHYSIOPATHOLOGIE	18
I. Facteurs environnementaux et déclenchants	19
1. Agents infectieux	19
2. Phénomène d'hypersensibilité et rôle des affections néoplasiques	20
II. Immunopathologie	21
1. Immunité innée	21
2. Immunité acquise	23
III. Données histologiques	24
IV. Synthèse.....	24
MATERIELS ET METHODES	26
1. Type d'étude	27
2. Patients et méthodes	27
a. Inclusion des patients	37
b. Recueil des données.....	27
RESULTATS	34
1. Observations:	35
2. Données épidémiologiques.....	67
➤ Age.....	67
➤ Sexe.....	67
➤ Origine géographique.....	68
3. Données cliniques	69
4. Données biologiques	71

5. Traitement	73
6. Profil évolutif.....	74
7. Effets indésirables des médicaments employés	75
DISCUSSION	76
I- Epidémiologie	77
II- Signes cliniques	79
1- Fièvre.....	80
2- Atteinte articulaire.....	81
3- Eruption cutanée	84
4- Atteinte musculaire	86
5- Adénopathie-Splénomégalie.....	87
6- Douleurs pharyngées.....	88
7- Douleurs abdominales.....	89
8- Hépatomégalie	90
9- Manifestations pleuro-pulmonaires	90
10-Manifestations Cardiaque	91
11-Manifestations rénales.....	92
12-Manifestations ophtalmologiques	92
13-Manifestations neurologiques.....	93
14-Tableau récapitulatif	94
III- Signes biologiques	95
1- Hyperleucocytose	95
2- Syndrome inflammatoire	96
3- Hyperferritinémie	97
4- Perturbation du bilan hépatique	100
5- Examens immunologiques.....	101

6- Troubles d'hémostase	104
7- Enquête infectieuse	104
IV- Diagnostic positif.....	107
V- Diagnostic différentiel.....	109
VI- Formes cliniques.....	111
VII- Evolution	111
➤ Forme monocyclique	111
➤ Forme intermittente.....	112
➤ Forme permanente ou maladie chronique	113
VIII- Pronostic	116
IX- Complications	117
A. Complications articulaires.....	117
1) Complications propres à la maladie	117
2) Complications de la corticothérapie.....	117
B. Complications hématologiques	118
1) Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).....	118
2) Syndrome d'hémophagocytose.....	118
3) Purpura thrombotique thrombocytopénique	119
4) Etat de choc	119
C. Complications rénales	120
D. Complications hépatiques.....	120
E. Complications iatrogènes	120
X- Traitement.....	121
1. Première ligne thérapeutique	121
a. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	121
b. La corticothérapie	123

2. Deuxième ligne thérapeutique	125
a. Le méthotrexate.....	125
b. Autres traitements de fonds « conventionnels »	127
c. Les immunoglobulines intraveineuses	128
3. Les biothérapies	128
4. Autres traitements	134
5. Stratégie thérapeutique	134
CONCLUSION	137
RESUME	139
BIBLIOGRAPHIE	145

INTRODUCTION

La maladie de Still décrite initialement en 1897 par G. Still; pédiatre anglais est une forme particulière d'arthrite chronique juvénile avec fièvre, splénomégalie et atteinte des ganglions lymphatiques [1]. C'est en 1971 que la maladie de Still de l'adulte (MSA) a été individualisée avec la publication par Bywaters; interniste anglais d'une série de 14 patients [2].

Depuis, de nombreuses autres descriptions sont venues, d'une part, confirmer l'existence de cette maladie comme entité à part entière et, d'autre part, en ont montré la diversité sémiologique.

La MSA est une entité rare mais non exceptionnelle puisque représentant près de 5 % des fièvres au long cours (fièvres infectieuses et tumorales exclues) [3, 4].

Elle présente comme caractéristiques cliniques majeures une fièvre hectique, des arthralgies ou arthrites, une éruption maculo-papuleuse fugace; symptômes associés dans la majorité des cas à une hyperleucocytose biologique à prédominance de polynucléaires neutrophiles.

Cependant, aucune de ces manifestations n'est spécifique et malgré l'élaboration de divers critères de classification, la MSA reste un diagnostic d'exclusion.

La physiopathologie de la maladie de Still demeure en partie obscure, toutefois les avancées récentes dans le domaine de l'immunologie permettent d'ouvrir des pistes explicatives, ce qui a permis notamment des applications dans le domaine thérapeutique.

Depuis les années 1980, plusieurs auteurs ont observé une augmentation importante de la ferritine dans la MSA. Plus récemment, un spectrotype basique et une diminution de la fraction glycosylée de la ferritine ont été rapportés. Ils pourraient constituer des paramètres biologiques importants et permettre un diagnostic plus précoce.

A travers une étude rétrospective de 8 cas, effectuée au sein du service de médecine interne à l'HMMI, nous nous sommes fixés d'évaluer les éléments suivants:

- ✓ Les diverses manifestations clinico-biologiques pouvant exister dans la MSA et les difficultés du diagnostic.
- ✓ L'importance de définir des critères de classification de la MSA
- ✓ Les différents aspects évolutifs et moyens thérapeutiques de la MSA

L'intérêt de cette étude est de relater notre expérience dans la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte et de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

HISTORIQUE

La description de la MSA est attribuée à Bywaters [2] qui, en 1971, a rapporté une série de 14 femmes ayant une symptomatologie clinique similaire à celle de la forme systémique des arthrites juvéniles idiopathiques, individualisée par Still plus de 70 ans auparavant.

Il a constaté que l'appellation « polyarthrite rhumatoïde » regroupait à l'époque de nombreuses formes cliniques présentant des divergences. Si les polyarthrites rhumatoïdes séropositives semblaient présenter une concordance dans leurs manifestations, il n'en était pas de même pour les formes séronégatives. Il s'est appuyé sur la description des histoires cliniques de ces 14 patientes suivies dans son service pour supposer que la maladie dont souffrait ces femmes était plus proche de l'arthrite juvénile idiopathique, ou maladie de Still, que de la polyarthrite rhumatoïde dans sa forme séronégative.

Depuis, il a été admis par la communauté internationale que la maladie de Still de l'adulte est bien une maladie à part entière.

Le syndrome de Wissler Fanconi, décrit dans les années 40, est probablement une entité très proche sinon identique à la MSA, caractérisée par la prééminence d'un syndrome fébrile volontiers associé à des signes cutanés, les manifestations articulaires étant souvent au second plan [5].

DEFINITION

La maladie de Still de l'adulte ou (MSA) est actuellement considérée comme une maladie auto-inflammatoire systémique rare, sans caractère familial [2, 6].

Par définition, la MSA touche des personnes âgées de plus de 16 ans [2, 7-9]. Elle peut survenir de novo ou bien chez des personnes ayant eu une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique ; dans ce dernier cas, le diagnostic de MSA n'est retenu qu'après un intervalle libre de plusieurs années sans symptômes entre la poussée juvénile et la poussée à l'âge adulte (13% selon Pouchot et al) [10-12].

Elle est définie par l'association d'une fièvre élevée, d'une éruption cutanée évanescence, d'arthralgies ou d'arthrites, et d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles [6, 10, 13]. De nombreux autres signes peuvent s'associer à ces quatre signes cardinaux, que nous détaillerons ultérieurement.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critère diagnostique pathognomonique de la MSA [7], le diagnostic est alors retenu après élimination d'un processus infectieux, d'une néoplasie ou d'une hémopathie maligne, ou d'une autre maladie inflammatoire.

PHYSIOPATHOLOGIE

I. Facteurs environnementaux et déclenchants:

1. Agents infectieux :

L'étiologie de la maladie de Still de l'adulte est encore mal connue. L'hypothèse d'une infection virale ou bactérienne agissant comme facteur déclenchant de la MSA a souvent été évoquée, mais les preuves sont faibles [14]. De plus, le diagnostic de MSA ne peut se faire que lorsque toute pathologie infectieuse a été écartée. Les principaux agents infectieux incriminés sont représentés dans le tableau 1.

De tous les agents infectieux cités, le virus de la rubéole est celui le plus souvent incriminé dans la physiopathologie de la MSA [15–18].

En effet, dans plusieurs observations, il existait une élévation significative du titre des anticorps et le virus a même pu être isolé en culture dans les urines chez un patient [17]. Une étude a également montré que le génome du virus de la rubéole était plus fréquemment retrouvé chez des patients atteints de MSA que chez des témoins et que sa répartition était différente, principalement au sein des cellules mononucléées, des lymphocytes B et des macrophages [18]. La diversité des infections associées à la MSA, mise en évidence par ces nombreuses observations, doit peut-être amener à considérer cette pathologie davantage comme un syndrome que comme une maladie.

Ce syndrome pourrait être le marqueur, comme on le verra plus loin, d'une activation excessive des macrophages, en réponse à la présence d'un ou plusieurs agents pathogènes.

Cependant, ces arguments sont toutefois insuffisants et une étude cas témoins n'a pas permis de démontrer la responsabilité d'un agent infectieux dans le déclenchement de la maladie [19]. Les auteurs ont noté seulement une fréquence plus importante d'événements stressants et d'épisodes d'allergie dans l'année précédant

le diagnostic. Cette dernière donnée a également été observée par Magadur-Joly et al. [20].

Tableau 1: Agents infectieux incriminés dans le déclenchement de la maladie de Still de l'adulte [16, 21–27].

Infections virales:

Rubéole
Rougeole
Oreillons
Virus d'Epstein-Barr
Cytomégalovirus
Parvovirus B19
Virus de l'immunodéficience humaine
Adénovirus
Echovirus
Virus des hépatites A, B ou C
Virus influenzae et para-influenzae
Coxsackievirus

Infections bactériennes :

Staphylocoque
Streptocoque
Yersinia Enterocolitica
Campylobacter jejuni
Chlamydia Trachomatis
Mycoplasme Pneumoniae
Borrelia Burgdorferi

Infections parasitaires :

Toxoplasma Gondii

2. Phénomène d'hypersensibilité et rôle des affections néoplasiques:

Il a été noté une plus grande fréquence des allergies dans la période précédant l'apparition de la maladie ainsi qu'une augmentation des taux d'IgE et de l'interleukine 4 (IL-4) au moment des poussées [21].

Plus récemment, il a été supposé que les affections néoplasiques- cancers solides (sein et poumon) ou lymphomes - pourraient aussi déclencher des poussées de pseudo-MSA [28].

Comme cela est décrit pour les syndromes d'activation lymphohistiocytaire (SALH), ces trois situations (infections virales, bactéries intracellulaires et néoplasies) pourraient décompenser une préactivation pathologique ou un défaut de régulation des effecteurs principaux de l'immunité cellulaire : cellules T helper (Th) 1, cellules T CD8, natural killer (NK) et macrophages [29].

II. Immunopathologie:

1. Immunité innée:

Le macrophage joue un rôle central dans la physiopathologie de la MSA. Les concentrations sériques des médiateurs de l'activation macrophagique (macrophage-colony stimulating factor [M-CSF], interféron [IFN]-gamma, calprotectine, MIF et ICAM-1) sont élevées au cours de la MSA et corrélées à son activité [30-33]. Par ailleurs, le SALH; prototype d'activation macrophagique, est la complication la plus fréquente de cette pathologie [8, 34]. Comme chez les patients porteurs de SALH héréditaires, Lee et al. ont montré une dysfonction de la cytotoxicité des cellules NK et NKT chez les patients présentant une MSA active [35]. De plus, chez l'enfant souffrant de la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique (FSAJI), les cellules cytotoxiques semblent exprimer des niveaux plus bas de perforine, protéine majeure des granules cytotoxiques [36]. Comme au cours des SALH, ces déficits de cytotoxicité cellulaire pourraient donc contribuer à l'hyperactivation macrophagique dont l'hyperferritinémie est un témoin [29]. Ces éléments ainsi que la présence d'hémophagocytose infraclinique au cours de la MSA sont en faveur d'une continuité physiopathologique entre la MSA et le SALH qui en serait l'expression la plus sévère à la faveur d'un facteur déclenchant environnemental [37].

Le polynucléaire neutrophile (PNN) est lui aussi activé au cours de la MSA comme en témoignent l'hyperleucocytose neutrophilique, l'expression du marqueur d'activation CD64 et l'hyperplasie granulocytaire médullaire observées en phase d'activité de la maladie [37, 38]. La chimiokine CXCL-8 (IL-8) permet le recrutement et l'activation des PNN au site de l'inflammation; ses concentrations sériques sont augmentées au cours de la MSA, notamment dans sa forme articulaire chronique [39].

Les récepteurs de l'immunité innée jouent probablement un rôle dans la susceptibilité des cellules de l'immunité innée à l'hyperactivation en présence des différents stimuli déclencheurs environnementaux énumérés ci-dessus. Une étude récente suggère une anomalie fonctionnelle de l'inflammasome NLRP3 (cryopyrine) dans la MSA. Dans cette observation, la stimulation de NLRP3 entraînait une production d'IL-1beta significativement plus élevée chez un sujet atteint de MSA en comparaison à 14 témoins [40].

Comme au cours des maladies auto-inflammatoires monogéniques, la production d'IL-1beta était diminuée après la rémission. L'implication des inflammasomes en pathologie humaine a récemment fait l'objet d'une mise au point dans la Revue de médecine interne [41]. Par ailleurs, une hyperexpression de la voie Toll-like receptor 7 (TLR-7)/MyD88 a été démontrée au sein des cellules dendritiques de patients porteurs d'une MSA en comparaison à des sujets sains. L'expression de TLR-7 était corrélée à l'activité de la maladie. L'engagement du TLR-7 au sein des cellules dendritiques permet de maintenir un haut niveau de polarisation Th17 et ainsi d'entretenir le recrutement des PNN via la production d'IL-17, deux éléments clés des formes articulaires chroniques de la maladie [42].

Le profil cytokinique observé au cours de la MSA étant similaire à ceux observés dans d'autres syndromes de réponse inflammatoire systémique, il n'est pas utile au diagnostic positif [43].

L'IL-1beta et l'IL-18 sont activées par la caspase-1, la protéase effectrice principale de l'inflammasome. Les concentrations sériques d'IL-1beta sont significativement plus élevées chez les patients porteurs d'une MSA ou d'une FSAJI que chez les témoins. Le rôle majeur de l'IL-1beta dans la pathogénie de la MSA a récemment été confirmé par l'efficacité du blocage de la voie de l'IL-1 par l'anakinra (antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1, IL-1Ra) [44-46]. L'IL-18, quant à elle, favorise la polarisation Th1 des cellules T CD4 et la production d'IFN-gamma par les lymphocytes Th1 et les cellules NK, et infine l'activation macrophagique [47]. Les concentrations sériques d'IL-18 sont augmentées au cours de la MSA, tout comme sa production au niveau de certains tissus cibles de la maladie (synoviale, ganglions lymphatiques, foie) [48-51]. De plus, les concentrations sériques d'IL-18 sont corrélées à l'activité et la sévérité de la maladie, ainsi qu'à la réponse au traitement [52]. L'inhibition de la voie de l'IL-18 paraît donc être une option thérapeutique à explorer.

Le niveau de production d'IL-6, dont le rôle est maintenant bien établi au cours de la FSAJI, est aussi corrélé à l'activité de la MSA et à l'atteinte cutanée [53]. L'intérêt des inhibiteurs de la voie de l'IL-6 sera détaillé plus loin. À l'instar des autres pathologies inflammatoires, l'INF-gamma - cytokine activatrice majeure des macrophages - et le TNF- α sont aussi produits en excès au cours de la MSA [48, 54, 55].

2. Immunité acquise:

Comme en témoignent les concentrations sériques élevées de la sous-unité α du récepteur de l'IL-2 (CD25), les lymphocytes T sont activés au cours de la MSA [48]. Les cellules T productrices d'IFN-gamma prédominent sur les cellules T sécrétant de l'IL-4, traduisant une polarisation Th1 qui renforce la stimulation de l'immunité

cellulaire (macrophages, cellules NK, cellules T CD8) [56]. Par ailleurs, des travaux récents ont montré que les concentrations circulantes de cellules Th17 sont plus élevées chez les sujets atteints de MSA en comparaison à des sujets sains et sont corrélées à l'activité de la maladie [57]. Ces cellules Th17 produisent l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire favorisant la sécrétion de CXCL-8 à l'origine du recrutement et de l'activation des PNN et de la granulopoïèse. Enfin, les concentrations de cellules T régulatrices et de transforming growth factor (TGF)-beta, principale cytokine régulatrice, sont inversement corrélées à l'activité de la maladie [58].

III. Données histologiques:

Il n'existe au niveau histologique aucune lésion évocatrice de maladie de Still de l'adulte. Les lésions observées sont un infiltrat inflammatoire vasculaire ou périvasculaire au niveau de la peau, une hyperplasie réactionnelle au niveau des adénopathies [59]. Cette hyperplasie réactionnelle est constituée d'infiltrats de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes T. Ces infiltrats sont par ailleurs polyclonaux, permettant alors d'éliminer un lymphome [6, 21].

IV. Synthèse:

La pathogénie de la MSA semble donc se situer au carrefour entre maladies auto-inflammatoires et activation lymphohistiocytaire, résultant d'une prédisposition multifactorielle. Le rôle central de l'immunité innée, la présentation clinique et l'efficacité du blocage de la voie de l'IL-1 comparable à celle observée au cours des inflammasomopathies monogéniques (cryopyrin-associated periodic syndromes ou CAPS) justifient la reclassification de la MSA parmi les syndromes auto-inflammatoires polygéniques. Ces données d'étiopathogénie sont synthétisées sur la Fig. 1.

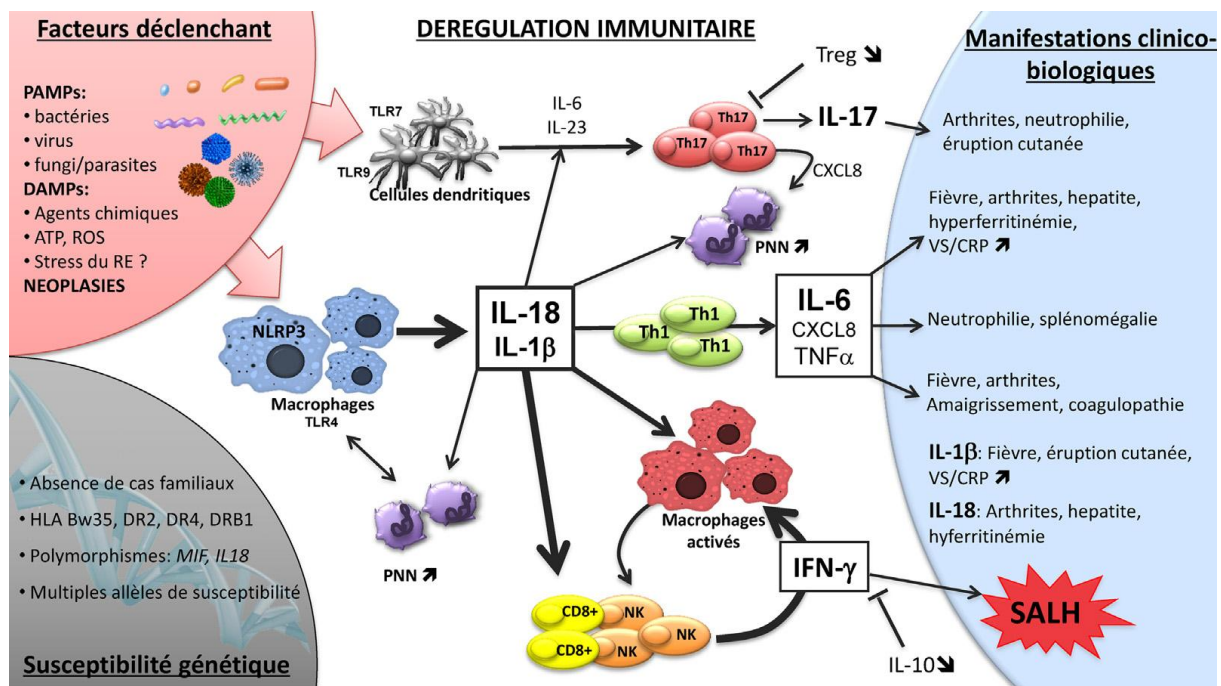


Fig. 1. Données physiopathologiques actuelles sur la maladie de Still. [M. Gerfaud-Valentin, P. Sève, A. Hot, C. Broussolle, Y. Jamilloux. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. La Revue de médecine interne 36 (2015) 319-327].

ATP: adénosine triphosphate; CD8+: cellules T cytotoxiques; CRP : C-reactive protein ; DAMPs: danger-associated molecular patterns ; HLA : human leukocytes antigens ; IFN-gamma : interféron-gamma ; IL : interleukine ; MIF : macrophage migration inhibitory factor ; NK : cellules natural killer; NLRP : Nod-like receptor protein ; PAMPs : pathogen-associated molecular patterns ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; RE : réticulum endoplasmique ; ROS : formes réactives de l'oxygène ; SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire; Th: cellules T auxiliaires (helper) ; TLR : Toll-like receptor ; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; VS : vitesse de sédimentation.

MATERIELS ET METHODES D'ETUDE

1. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective de 8 observations colligées dans le service de médecine interne de l'Hôpital militaire My Ismail sur une période de 7 ans. Le diagnostic de la maladie de Still était retenu selon les critères de Yamaguchi et al.

Différents paramètres ont été étudiés: le sexe, l'âge de début, le délai diagnostique entre les premiers signes permettant d'évoquer le diagnostic et l'établissement de celui-ci, les antécédents, les manifestations cliniques et biologiques initiales, les différents traitements reçus, le mode évolutif et les complications éventuelles.

2. Patients et méthodes:

a) Inclusion des patients:

Une série de patients, a été analysée. Tous les dossiers ont été explorés et seuls ceux répondant aux critères diagnostiques de Yamaguchi ont été inclus. Deux dossiers n'ont pas été retenus car ils ne répondaient pas à ces critères. Tous les patients inclus ont été réévalués en consultation dans le cadre habituel de leur suivi.

b) Recueil des données:

Les données initiales ont été recueillies à partir du dossier médical des patients. Les données cliniques et biologiques correspondent au moment où le diagnostic de MSA a été porté, parfois bien avant.

La fièvre n'a été retenue comme critère diagnostique que lorsque la température corporelle excédait 39°C en plateau ou plus souvent par pics intermittents. Pour l'atteinte articulaire; nous avons relevé la présence d'arthralgies en précisant la topographie rhizomélique, la présence d'une monoarthrite, d'une oligoarthrite (deux

à quatre articulations touchées) ou d'une polyarthrite (plus de quatre articulations) et leur localisation, en particulier aux grosses articulations. La présence de pharyngodynie a été notée, de même que celle d'une éruption cutanée sans toutefois pouvoir toujours en préciser les caractéristiques (rash évanescent saumoné typique, éléments urticariens). L'hépatomégalie et la splénomégalie ont été évaluées cliniquement ou par échographie. La présence d'une péricardite a été le plus souvent établie par imagerie (radiographie thoracique, échographie ou tomodensitométrie).

Les données biologiques recueillies ont été celles utiles pour le diagnostic selon les critères de Yamaguchi et al ainsi que ceux de Fautrel et al.

La place de chaque médicament employé dans la prise en charge du patient a été analysée : l'introduction en première ou seconde intention, le mode d'administration, la durée de traitement, la posologie totale cumulée, l'efficacité, les effets indésirables.

Les données de la fiche d'exploitation sont exposées ci-après. Les différentes informations recueillies ont été analysées (analyse descriptive) afin de les comparer avec les données de la littérature.

Maladie de STILL

FICHE D'EXPLOITATION :**Registre:**.....**Numéro d'entrée**.....**Date:**.....**Identité:**

- Nom, Prénom:.....

- sexe: F M

- Date de naissance:.....

- Lieu de naissance :.....

- Origine :.....

-Race :.....

Conditions de vie :

Niveau socio-économique :

Bas : Moyen : Elevé :

Lieu de vie :

Ville : Campagne :

ANTECEDENTS :**-Médicaux :** - HTA : - DIABETE : -TABAC : si oui nombre de paquets par jour :

-Dyslipidémie :

-AUTRES :

-EPISODE DANS L'ENFANCE :

-Chirurgicaux :

-Gynécologiques :

Age de ~~ménarche~~ :

Cycle menstruel : régulier irrégulier , type du trouble de cycle

Contraception ~~gesto~~-progestative : oui non

-Obstétricaux :

Gestation :

Parité :

PRESENTATION CLINIQUE :

Age de début :

Fièvre supérieure ou égale à 39 :

Perte de poids supérieure à 10% :

Arthralgies :

Arthrites :

Eruption cutanée :

Douleurs pharyngées :

Myalgies :

Adénopathies :

Splénomégalie :

Hépatomégalie :
Pleurésie :
Péricardite :
Douleurs abdominales :
Pneumopathie :
Atteinte rénale :
Atteinte neurologique :
Atteinte oculaire :
Choc :

PRESENTATION BIOLOGIQUE :

Vitesse de sédimentation (mm/1h) :
CRP (mg/l) :
Leucocytes/mm³:
 PNN:
 Lymphocytes:
LDH:
ALAT/ASAT:
Gamma GT:
PAL:
Hb (g/dl) :
Plaquettes :
Ferritinémie (ng/ml) :
Fraction glycosylée de la ferritinémie :
Albuminémie (g/l) :
AAN :
FR :
Élévation des immunoglobulines : IgG/IgA :
Élévation des gammaglobulines :
Élévation du complément :
IL 18 :

DONNEES RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUE :

Radiographie pulmonaire:

Echographie cardiaque:

Echographie abdominale.....

TDM thoraco-~~abdomino~~-perlyenne:

Biopsie musculaire :

Ponction biopsie hépatique :

CLASSIFICATION SELON LE PROFIL EVOLUTIF :

Forme monocyclique systémique (une seule poussée de maladie avec rémission obtenue en moins d'un an, sans rechute) :

.....

Forme polycyclique systémique (plusieurs poussées sans atteinte articulaire chronique) : Nombre de poussées

.....

Forme |articulaire chronique (atteinte articulaire durant plus d'un an associée soit à une poussée systémique unique soit à plusieurs poussées systémiques) :

.....

TRAITEMENT :

AINS :

dose.....

Corticoïdes :

dose.....

Méthotrexate :

Sels d'or :

Hydroxy chloroquine :

~~Sulfasalazine~~:

Immunoglobulines intraveineuses:

Anti-TNF-alpha :
Inhibiteur de l'interleukine 6 :

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :

Durée du traitement :

Corticodépendance :

Corticorésistance :

Méthotrexate : Echech :

Echappement :

Amélioration :

Décès:.....

RESULTATS

1. Observations

Observation n 1 :

Madame Q.L âgée de 33 ans; mariée et mère de deux enfants; mutualiste des FAR ; originaire et habitant Errachidia. Hospitalisée au service de médecine interne le 19/07/2016 pour bilan étiologique d'une éruption fébrile et asthénie. Dans ses antécédents, on retrouve une amygdalectomie réalisée en 2010.

L'histoire clinique :

Remonte à deux semaines avant son admission au service où la patiente a présenté une fièvre non chiffrée, persistante avec exacerbation vespérale associée à une asthénie physique, des myalgies diffuses et œdème des membres inférieurs ce qui a motivé son hospitalisation au service. Elle a reçu comme traitement initial une antibiothérapie à base de CEFTRIAXONE maintenue pendant quatre jours sans aucune amélioration.

L'examen clinique:

A l'admission, trouve une patiente en assez bon état général pesant 70kg, fébrile à 40°C, conjonctives normo-colorées. L'examen cutané met en évidence une éruption cutanée sous forme de macules rosées au niveau du tronc ; membres supérieurs et inférieurs, cou et visage. L'examen ostéo-articulaire est sans anomalies. L'examen des aires ganglionnaires objective une ADP infra-centimétrique cervicale droite douloureuse.

Le reste de l'examen somatique notamment neurologique et cardiovasculaire est sans particularités.

En résumé:

Il s'agit d'une patiente âgée de 33 ans ayant comme antécédents une amygdalectomie à l'âge de 25 ans présentant depuis 15 jours une éruption cutanée fébrile avec myalgies, asthénie et adénopathie cervicale douloureuse.

Biologiquement:

Il existe un syndrome inflammatoire attesté par :

- Une vitesse de sédimentation à 40mm; première heure [VN < 10mm/1^{ère} heure]
- Une CRP à 233,26 mg/l [VN<5mg/l]
- Une hyperleucocytose à 22130 éléments/ μ l [VN : 4000–10000]
 - PNN à 18 610 éléments/ μ l, (84.1%) [VN : 1800–7500]
 - Lymphocytes à 2740 éléments/ μ l (12.4%)
- Le taux d'Hémoglobine: 9.4g/dl [VN: 12–17]
 - VGM: 65.2fL [VN: 85–98]
 - CCMH: 33.5 g/dl [VN: 32–36]
- Le taux des plaquettes: 380 000 éléments/ μ l [VN: 150 000–400 000]
- Complément C4: 0.81g/l [VN : 0.1–0.4]
- Une hyperferritinémie à 4315 μ g/l [VN : 20–200]
- Une ferritine glycosylée effondrée à 323 μ g/l =>7% [VN : 50 à 80%]

Electrophorèse des protéines:

- Le taux de protéines totales : 75g/l [VN: 65–80]
 - Albumine : 33.7 g/l [VN : 40.2–47.6]
 - Alpha1 : 7.7g/l [VN : 2.1–3.5]
 - Alpha2 : 13.7g/l [VN : 5.1–8.5]
 - Beta2: 5.3g/l [VN: 2.3–4.7]

Bilan rénal :

- Urée: 0.19 g/l [VN: 0.15–0.40]
- Créatinine: 5.67 mg/l [VN: 5–9]

Bilan hépatique montre: une cytolyse hépatique :

- Le taux d'Aspartate–Amino–Transférase (ASAT) est à 47 UI/l [VN < 35]
- Le taux d'Alanine–Amino–Transférase (ALAT) est à 61 UI/l [VN <40]
- La Gamma Glutamyl Transférase à 61 UI/l [VN : 5–39]
- Les Phosphatases alcalines à 64 UI/l [VN : 40–150]

Les sérologies virales VHB, VHC et VIH ont été réalisées et sont toutes négatives.

Le dosage des enzymes musculaires:

- Lactate Déshydrogénase (LDH): 759 UI/l [VN: 125–243]
- Le taux de Créatine Phosphokinase (CPK) est normal: 38 UI/l [VN: 24–195]

La présence d'un syndrome fébrile avec éruption cutanée a préconisé la recherche de foyers infectieux moyennant des hémocultures au moment des pics fébriles, un examen cyto bactériologique des urines et du LCR qui sont revenus négatifs ainsi que le dosage de la procalcitonine qui était normal à 0.39 ng/ml [VN < 0.5ng/ml].

Le bilan immunologique comprenant des anticorps anti–Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles IgG, anticorps anti–Nucléaire, anticorps anti–DNA natif, anticorps anti–Ag nucléaires solubles et les anticorps anti–Peptides Cycliques Citrullinés est normal.

Le dosage des marqueurs tumoraux CA 125, CA 15–3, CA 19–9 et ACE est normal.

Facteur rhumatoïde, négatif.

Sur le plan morphologique:

- La radiographie thoracique est normale
- L'échographie abdominale est normale en dehors d'un épanchement péritonéal très minime inter-anses.
- L'échographie cardiaque est sans anomalie.

DIAGNOSTIC:

L'association d'une fièvre hectique, une éruption cutanée sous forme de macules rosées, un syndrome inflammatoire, une cytolysé hépatique, une hyperferritinémie avec effondrement de sa fraction glycosylée et un bilan immunologique et infectieux négatifs permet d'évoquer le diagnostic de la maladie de STILL sans atteinte viscérale.

TRAITEMENT:

La patiente a reçu initialement un bolus de Méthylprednisolone 120 mg puis mise sous anti-inflammatoire stéroïdien (Prednisone) per os à la dose de 60mg/j.

EVOLUTION :

Est marquée par l'obtention d'une apyrexie en 48 heures et la régression de l'éruption cutanée après une semaine de traitement. La conduite à tenir était de diminuer progressivement la posologie de la corticothérapie par palier de 5mg/semaine

Un mois plus tard, il y'a eu une normalisation du bilan inflammatoire et de la ferritinémie.

Le dernier contrôle date du 18/09/2017, après arrêt de toute corticothérapie, la patiente se porte bien avec bilan biologique normal.

Observation n°2:

Madame E.Z âgée de 55 ans, originaire de Tahla et habitant Taza. Mariée et mère de quatre enfants, femme au foyer. Mutualiste des FAR. Hospitalisée le 29/05/2017 au service de médecine interne pour polyarthralgies fébriles.

Antécédents:

La patiente est suivie pour hypothyroïdie depuis neuf ans, mise sous L-Thyroxine.

L'histoire clinique:

Remonte à quinze jours avant son admission par l'installation d'une éruption cutanée au niveau de la face associée à des vomissements le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et conservation de l'état général ce qui a motivé sa consultation à Rabat et a été mise sous corticoïdes à la dose de 5mg/j et antihistaminiques.

Quelques jours plus tard, on a noté une aggravation de sa symptomatologie par l'installation de polyarthralgies intéressant les grosses articulations débutant au niveau des genoux, chevilles puis celles des membres supérieurs à l'origine d'une impotence fonctionnelle totale ainsi que l'extension de l'éruption cutanée vers les membres supérieurs et inférieurs au moment des pic fébriles, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) avec une perte de poids de 9Kg (79 à 70Kg), la patiente a rapporté aussi une notion de sueurs nocturnes. Ce qui l'a incité à consulter une nouvelle fois à l'HMMI.

L'examen clinique:

Met en évidence une patiente en assez bon état général pesant 70Kg, fébrile à 39°C. L'examen ostéo-articulaire objective une sensibilité à la palpation des articulations des membres supérieurs notamment coudes, poignets, MCP, IPP, IPD et inférieurs (genoux, chevilles) ainsi qu'une limitation de la mobilité active et passive de ces dernières sans signes d'arthrites. Tandis que l'examen cutanéomuqueux

montre des macules roses saumonées au niveau des membres supérieurs, des lésions nodulaires des deux membres inférieurs et un enduit buccal blanchâtre. L'examen cardio-vasculaire montre une turgescence des veines jugulaires internes et un reflux hépato-jugulaire. Le reste de l'examen est sans particularités.

En résumé:

Il s'agit d'une patiente âgée de 55 ans; ayant comme antécédent une hypothyroïdie depuis neuf ans sous L-Thyroxine. Admise dans un tableau de polyarthralgies fébriles et d'éruption cutanée maculeuse avec à l'examen cardio-vasculaire une turgescence des veines jugulaires, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

Biologiquement:

Il existe un syndrome inflammatoire :

- VS: 55mm; la première heure [VN: 10 mm/1^{ère} heure]
- CRP: 437.60 mg/l [VN<5mg/l]
- Une hyperleucocytose à 25 120 éléments/ μ l [VN: 4000–10 000]
 - PNN: 23 970 (95,5%) [VN: 1800–7500]
 - Lymphocytes: 660 (2,6%)
- Plaquettes: 305 000 éléments/ μ l [VN: 150 000–400 000]
- Hémoglobine: 11.3 g/dl [VN: 12–17]
 - VGM : 95.5fI [VN: 85–98]
 - CCMH : 33g/dl [VN: 32–36]
- Une hyperferritinémie à 2000 μ g/l [VN: 20–200]
- Ferritine glycosylée : 433 => 6% [VN: 50 à 80%]
- Les taux des compléments C3c / complément C4: normaux
- Cortisol : 631 nmol/l [VN: 171–536]

Bilan thyroïdien:

- TSH : 4.060 mUI/l [VN: 0.27–4.2]
- T4libre : 12.57 pmol/l [VN: 12–22]
- T3libre : 1.42pmol/l [VN: 2.8–7.1]
- Anti-TPO: 67UI/l [VN: 0–34]

Bilan hépatique trouve:

- ASAT: 40 UI/l [VN: 5–35]
- ALAT: 19 UI/l [VN: 5–35]
- GGT: 31 UI/l [VN: 5–39]
- PAL : 101 UI/l [VN: 35–104]

Electrophorèse des protéines:

- Taux des protides totaux: 68g/l [VN: 64–83]
 - Albumine: 25.4 g/l [VN: 40.2–47.6g/l]
 - Alpha1: 8.3g/l [VN: 2.1–3.5g/l]
 - Alpha2: 12.6g/l [VN: 5.1–8.5g/l]
 - Beta2: 5g/l [VN: 2.3–4.7g/l]

Enzymes musculaires:

- CPK est normale
- LDH : 433 UI/l [VN: 135–215]

Le dosage des ASLO est négatif.

L'existence d'un syndrome fébrile avec éruption cutanée et arthralgies dans un contexte inflammatoire incite d'abord à éliminer un foyer infectieux. Dans ce sens ont été réalisés:

- des hémocultures au moment des pics fébriles ne montrant aucun germe
- un examen cyto bactériologique des urines: stérile.
- la recherche de BK crachats qui est négatif

Absence d'élévation des marqueurs tumoraux.

Facteur rhumatoïde, négatif.

Bilan radiologique :

- Radiographie thoracique: ne montre pas de foyer parenchymateux mais plutôt un épanchement pleural liquidien de faible abondance du côté gauche.
- Echocardiographie: révèle une dilatation modérée de l'aorte ascendante, une hypertrophie ventriculaire gauche minime, une insuffisance aortique grade I, insuffisance mitrale minime et un épanchement péricardique circonférentiel de faible abondance.
- TDM TAP C+: Epanchement péricardique et pleural.
- Ostéodensitométrie DXA : Selon la classification de l'OMS, la patiente présente une DMO (densité minérale osseuse) normale au niveau du rachis lombaire et une ostéoporose à la hanche.

DIAGNOSTIC:

Devant l'association d'une fièvre résistante aux antibiotiques; une éruption cutanée maculeuse; des polyarthralgies; un syndrome inflammatoire biologique; une hyperferritinémie avec effondrement de sa fraction glycosylée ainsi que la négativité du bilan infectieux, le diagnostic de la maladie de STILL a été retenu.

TRAITEMENT:

Le 10/06/2017; la patiente a été mise au début du traitement sous Prednisone per os à la dose de 60mg/j, l'évolution était favorable avec obtention de l'apyrexie et régression des arthralgies au bout de 6 jours tandis que l'éruption cutanée a disparu complètement au bout d'un mois. Sur le plan biologique; la normalisation du bilan inflammatoire s'est faite en une quarantaine de jours et la ferritinémie en deux mois.

EVOLUTION:

Le 10/11/2017; soit 5 mois après sa première hospitalisation et alors que la patiente était sous prednisone 10mg/j, elle est réhospitalisée au service de médecine interne pour une poussée de sa maladie faite d'une éruption cutanée maculeuse rosée arrondies à contours réguliers non prurigineuses intéressant la totalité du corps (érythrodermie) avec une sensibilité à la palpation du poignet droit et du tendon d'Achille gauche et une impossibilité de mobilisation passive et active à ce niveau, l'examen du poignet droit a montré un gonflement et une chaleur au niveau de ce dernier. L'examen des autres articulations s'est avéré normal. Un bilan biologique montre un syndrome inflammatoire fait d'une CRP à 140.52 mg/l, une hyperleucocytose à 12 480 éléments/ μ l à prédominance PNN: 9090 éléments/ μ l (72.9%), une ferritine > 2000 ng/ml, bilan hépatique normal et une LDH à 386 UI/l. La conduite à tenir thérapeutique initiale était d'administrer un bolus de méthyprednisolone 240mg puis d'augmenter la dose de corticothérapie orale à 60mg/j et l'introduction du méthotrexate à une dose de 15mg/semaine en plus de l'acide folique. L'évolution était marquée par une amélioration clinique (apyrexie, disparition des arthralgies, de l'arthrite du poignet droit et de l'éruption cutanée) et normalisation des résultats du bilan biologique au bout de 20 jours.

La patiente a été revue le 08/01/18 et elle se portait bien d'où la décision de diminuer la dose de corticothérapie par palier de 5mg/semaine jusqu'à 10mg/j.

Au dernier contrôle effectué en juillet 2018, la patiente est asymptomatique sous 10mg/j de cortancyl et 15mg/semaine de méthotrexate avec un bilan inflammatoire et une ferritine normaux.

Observation n°3:

Monsieur G.S âgé de 32 ans, célibataire, originaire de Tifelt et habitant Saidia, Mokhazni. Hospitalisé au service le 23/11/2016 pour myalgies fébriles. Dans ses

antécédents on retrouve une notion d'angines à répétition à raison de trois fois par an depuis l'enfance et comme antécédent toxique; un tabagisme depuis huit ans.

L'histoire de la maladie:

Remonte à 20 jours par l'installation d'une fièvre à accentuation vespérale pouvant arriver à 39.5°C avec une odynophagie, des myalgies diffuses et une asthénie ce qui a motivé sa consultation chez un généraliste qui l'a mis sous traitement symptomatique mais sans aucune amélioration. Puis il a été admis au service pour prise en charge de sa symptomatologie.

L'examen physique:

À l'admission, trouve un patient fébrile à 39°C, conjonctives légèrement décolorées, un poids de 80 Kg pour une taille de 184cm, tachycarde à 108 battements/min. L'examen cutanéomuqueux met en évidence la présence de macules rosées au niveau de la face antérieure du tronc, du visage, des jambes et du cou. L'examen ostéomyoarticulaire trouve une sensibilité musculaire diffuse n'épargnant pas les muscles paravertébraux prêtant confusion à des rachialgies et une limitation des mouvements au niveau des genoux avec un hygroma au côté droit. L'examen ORL n'a pas trouvé de foyer infectieux.

En résumé:

Il s'agit d'un patient âgé de 32 ans, ayant comme antécédent une notion d'angines à répétition et un tabagisme. Hospitalisé pour odynophagie et myalgie; chez qui l'examen clinique trouve un patient fébrile, une éruption cutanée, une sensibilité musculaire diffuse et une bursite du genou.

Biologiquement:

Il existe un syndrome inflammatoire biologique attesté par:

- VS: 29 mm; la première heure. [VN< 10 mm/ 1^{ère} heure]
- Une CRP à 144.65 mg/l [VN<5mg/l]

- Une hyperleucocytose à 18 580 éléments/ μ l [VN: 4000–10 000] à prédominance PNN : 15 390 éléments/ μ l soit 82.9% [VN: 1 800–7500]
- Hémoglobine: 10.3g/dl [VN: 12–17]
 - VGM: 88.6fI [VN: 85–98]
 - CCMH: 33.1g/dl [VN: 32–36]
- Plaquettes: 214 000 éléments/ μ l [VN: 150 000–400 000]
- Une hyperferritinémie: 2000 μ g/l [VN: 20–200]
- Procalcitonine: négative
- Taux des immunoglobulines G: 24.48 g/l [VN: 7–16]

Electrophorèse des protéines:

- Protides totaux: 76g/l [VN: 65–80]
 - Une hypoalbuminémie: 27g/l [VN: 40.2–47.6]
 - Une hyper Alpha1 globuline: 6.8g/l [VN: 2.1–3.5]
 - Une hyper Alpha2 globuline: 10.8g/l [VN: 5.1–8.5]
 - Une hyperbeta2: 5g/l [VN: 2.3–4.7]
 - Une hypergammaglobulinémie: 23.1g/l [VN: 5–15]

Bilan hépatique:

- ASAT: 49 UI/l [VN< 35]
- ALAT: 56 UI/l [VN< 40]
- Il n'existe pas de cholestase.

Enzymes musculaires objective une LDH à 357 UI/l [VN: 125–243]

Les sérologies virales VHB, VHC et VIH ont été réalisés et sont revenues négatives.

La recherche de foyers infectieux comprenant un examen cyto bactériologique des urines et des hémocultures au moment des pics fébriles; ne retrouve aucun germe pathogène.

Taux des ASLO est normal.

Bilan rénal:

- Urée: 0.63 g/l [VN: 0.15–0.40]
- Créatinine: 12.23 mg/l [VN: 5–9]

Les marqueurs tumoraux CA 19–9, ACE, Alpha Foeto Protéine et PSA sont négatifs.

Facteur rhumatoïde, négatif

Au plan morphologique:

- Radiographie du poumon: normale
- Radiographie des sinus: normale
- Une écho–Doppler cardiaque a été réalisée: n'objectivant aucune anomalie.
- Une TDM Thoraco–Abdomino–Pelvienne a montré un rein gauche atrophique kystique mesurant 2cm.

DIAGNOSTIC:

Devant la persistance de la fièvre malgré l'antibiothérapie, l'odynophagie, les myalgies, l'hygroma du genou, l'éruption cutanée, le syndrome inflammatoire biologique, l'hyperferritinémie et la négativité de la procalcitonine; le diagnostic de maladie de STILL a été retenu.

TRAITEMENT:

Le 01/12/2016; le patient a été mis sous corticothérapie par voie orale: Prednisone 60mg/j.

EVOLUTION:

L'évolution clinique est favorable avec obtention de l'apyrexie, régression de l'éruption cutanée, des myalgies et de l'hygroma en 2 semaines. Normalisation du bilan biologique au bout de 3 semaines. Il a été décidé de réduire progressivement la dose de prednisone par palier de 5mg/j.

Le dernier contrôle date du 4/12/2017; le patient se porte bien; aussi bien sur le plan clinique que sur le plan biologique avec une ferritinémie à 80 µg/l et une CRP à 2.25 mg/l.

Observation n°4:

La patiente L.R âgée de 49 ans, mariée et mère de deux enfants, femme au foyer, originaire et habitant Khémisset, mutualiste des FAR, épouse s/off. Hospitalisée en médecine interne le: 05/03/2012 après un séjour d'une semaine au service de rhumatologie pour prise en charge de polyarthrite fébrile.

Antécédents: on trouve une notion d'angines à répétition dans l'enfance compliquées de RAA à l'âge de 14 ans, pour lequel elle a été mise sous EXTENCILLINE avec mauvaise observance.

L'histoire clinique :

Remonte à 3 mois (novembre 2011), avant son admission par l'apparition de polyarthralgies d'allure inflammatoire, intenses, insomniantes limitées au début aux articulations des membres inférieurs (genoux, chevilles) puis rapidement étendues vers les autres articulations périphériques (épaules, coudes, poignets, MCP, IPP, IPD) dans un contexte fébrile ce qui a motivé sa consultation puis mise sous AINS avec légère amélioration.

Deux semaines avant son hospitalisation, sa symptomatologie initiale s'est aggravée par l'apparition des signes inflammatoires (chaleur, rougeur, épanchement) au niveau des 2 genoux puis les deux poignets (arthrites du genou et poignet) évoluant dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général.

Par ailleurs; la patiente rapporte l'apparition d'un rush maculo-papuleux au niveau des membres supérieurs.

L'examen clinique:

À l'admission, met en évidence une patiente en mauvais état général pesant 62kg par rapport au poids antérieur: 75.5kg, fébrile à 39.5°C. L'examen ostéo-articulaire objective la présence de signes inflammatoires (chaleur+ épanchement articulaire) au niveau des articulations périphériques: chevilles, genoux, poignets, coudes et épaules de façon bilatérale et grossièrement symétrique en plus d'une douleur lors de la mobilisation passive et active des articulations atteintes. L'examen cutanéomuqueux est normal et l'examen de la cavité buccale trouve un mauvais état bucco-dentaire avec absence d'angines. Le reste de l'examen physique est sans particularités.

En résumé:

Patiente âgée de 49 ans ayant comme antécédent un RAA mis sous traitement avec mauvaise observance, qui a présenté 3 mois avant son hospitalisation des polyarthralgies fébriles avec éruption cutanée et chez qui l'examen clinique a mis en évidence des polyarthrites bilatérales et symétriques atteignant les articulations périphériques, le tout évoluant dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général.

Sur le plan biologique; Il existe:**Un syndrome inflammatoire biologique attesté par:**

- VS: 115 mm la 1^{ère} heure [VN< 10 mm/ 1^{ère} heure]
- CRP: 320.49 mg/l [VN< 5 mg/l]
- GB: 14 790 éléments/ μ l [VN: 4000-10 000] à prédominance PNN: 13 560 éléments/ μ l [VN: 1800-7500] soit 91.6%. Et le taux des lymphocytes est diminué: 780 éléments/ μ l soit 5.3%.
- Hémoglobine: 10.7 g/dl [VN: 12-17]
- VGM: 78.8fI [VN: 85-98]

- CCMH: 31.1g/dl [VN: 32–36]
- Plaquettes: 139 000 éléments/ μ l [VN: 150 000–400 000]
- Complément C4: 0.03g/l [VN: 0.1–0.4]

Bilan hépatique; montre une cytolyse:

- ASAT: 159 UI/l [VN< 35]
- ALAT: 54 UI/l [VN< 40]

Une cholestase

- GGT: 66 UI/l [VN: 5–39]
- PAL: 129 UI/l [VN: 40–150]

Enzymes musculaires:

- LDH: 1002 UI/l [VN: 125–243]
- Créatine kinase: 426 UI/l [VN: 24–195]

Facteur rhumatoïde, négatif

Taux des ASLO, normal.

Bilan lipidique:

- TG: 3.59g/l [VN: 0.22–1.6]

Electrophorèse des protéines:

- Protéines totales: 66g/l [VN: 65–80]
 - Albumine: 24.4g/l => 36.9% [VN: 40.2–47.6]
 - Alpha1: 7.9g/l => 11.9% [VN: 2.1–3.5]
 - Alpha2: 15.3g/l => 23.2% [VN: 5.1–8.5]

Bilan d'hémostase:

- TP: 67% [VN: 70–100 %]
- INR: 1.31
- TCA: 40.7 sec

Bilan infectieux moyennant:

- Hémodcultures, ECBU, l'examen du LCR, la copro-parasitologie des selles et les sérologies virales VHB, VHC, VIH, VDRL, TPHA est revenu négatif.

Le bilan immunologique moyennant les anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires IgG, anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, c-ANCA, p-ANCA, anticorps anti-ADN natifs et anticorps anti-Jo1 est négatif.

Le dosage des marqueurs tumoraux était normal.

Un myélogramme a été réalisé:

- Les mégacaryocytes sont rares
- Hypoplasie relative de la lignée érythroblastique
- Une éosinophilie

L'examen du liquide articulaire montre un liquide jaune citrin contenant 3360 GB/mm³ et 1620 GR/mm³. La formule leucocytaire est à majorité neutrophile (90% de PNN contre 10% de lymphocytes). Absence de microcristaux et absence de flore à l'examen direct.

Bilan anatomopathologique:

- Ponction Biopsie Hépatique; sans infiltration lymphomateuse évidente ni granulome tuberculoïde.
- Biopsie musculaire; sans lésion de myosite ou de vascularite évidente et sans atrophie musculaire évidente.

Bilan radiologique:

- Radiographie thoracique: pleurésie bilatérale.
- TDM thoraco-abdominale: discret épanchement pleural bilatéral majoré du côté droit et une splénomégalie à environ 13.8cm.
- L'écho-Doppler cardiaque met en évidence un péricarde sec, pas d'HTAP et cavités cardiaques non dilatées.

- Fond d'œil normal.
- L'élévation des enzymes musculaires a incité à réaliser un EMG, objectivant l'aspect d'une neuropathie démyélinisante sévère.
- Une Ostéodensitométrie du rachis lombaire a révélé une ostéoporose et celle de la hanche; une ostéopénie.

DIAGNOSTIC:

La patiente a été mise sous traitement antibacillaire d'épreuve et déclarée sortante. Une deuxième hospitalisation a été effectuée le 26/04/2012, pour inefficacité des antibacillaires (persistance de la fièvre, des polyarthralgies, polyarthrites, de l'altération de l'état général et du syndrome inflammatoire biologique).

Le 11/05/2012; la patiente a bénéficié d'un dosage de ferritine objectivant un taux élevé à 1381 µg/l dont la fraction glycosylée représente 10%. Ainsi le diagnostic de la maladie de STILL de l'adulte a été retenu.

TRAITEMENT:

Le: 20/05/2012, patiente mise sous corticothérapie orale à la dose de: 60mg/j, quelques jours plus tard, on note une légère amélioration sur le plan clinique avec atténuation du syndrome inflammatoire biologique et des transaminases. La ferritinémie demeure élevée ainsi que le taux de LDH pendant plus de 3 semaines, d'où la décision d'ajouter à la corticothérapie du méthotrexate à la dose de 25mg/semaine le 18/06/2012.

EVOLUTION:

L'évolution était marquée par une nette amélioration sur le plan clinique avec disparition des arthralgies et arthrites, normalisation du bilan inflammatoire, du bilan hépatique, des enzymes musculaires avec diminution progressive de la ferritine.

Le 15/04/2014: nouvelle rechute de la maladie faite d'arthralgies périphériques et de polyarthrites bilatérales et symétriques atteignant les articulations périphériques dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général avec réapparition du syndrome inflammatoire biologique (CRP: 124mg/l) et réascension de la ferritine à 2000µg/l d'où la décision d'augmenter la dose de corticothérapie (Prednisone) à 80mg/j suite à laquelle une amélioration clinique et biologique a été notée. Lors des contrôles, l'évolution était favorable en dehors d'une dysphonie avec sécrétion bronchique purulente mise sous antibiothérapie et une TDM de contrôle réalisée ayant objectivé une vésicule multi-lithiasique plus une lame d'épanchement péricardique => Réduire la dose de corticothérapie progressivement de 80mg/j à 5mg/j sur 8 mois.

Le 02/03/2015, la patiente est réhospitalisée pour une nouvelle poussée (suite à une dégression de la corticothérapie) faite d'arthralgies périphériques dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général en plus de plaques érythémateuses prurigineuses au niveau du visage et des deux membres supérieurs (celles-ci étaient considérées comme allergie à la prise de pénicilline) et réapparition du syndrome inflammatoire et d'hyperferritinémie. Il s'agit alors d'une patiente présentant une forme de maladie de Still cortico-dépendante d'où l'indication d'anti-IL6 (Tocilizumab) tout en gardant le méthotrexate à 25mg/semaine et la corticothérapie à 1mg/Kg. Puis dégression progressive de la corticothérapie pour arriver à 5mg/j en septembre 2015.

2016-2017: aucune rechute.

Le 28/03/2018: polyarthralgies avec deux pics fébriles, CRP à 20mg/l, ferritine: 1275 sans cytolysé hépatique => Bonne évolution après majoration de la corticothérapie à 20 mg puis dégression rapide.

Le dernier contrôle date du: 19/11/18; patiente se porte bien cliniquement en dehors de quelques épisodes d'arthralgies minimales, avec bilan biologique normal. La patiente a reçu jusqu'à ce jour environ 35 à 37 cures de Tocilizumab.

N.B: L'ostéodensitométrie avait objectivé une ostéoporose du rachis lombaire pour laquelle; la patiente est mise sous biphosphonates: 1 cp/semaine.

Observation n°5:

Le patient T.M âgé de 49 ans, ayant comme antécédents un diabète de type 2 sous Metformine 500 et Glimépiride 3mg et une dyslipidémie sous statine. Hospitalisé au service le 16/04/13 pour exploration de ses polyarthralgies.

L'histoire clinique:

A débuté il y-a 15 jours par l'installation de polyarthralgies touchant les poignets, les mains (MCP, IPP, IPD) et les genoux s'accroissant au cours de la journée avec des myalgies diffuses; associées à une odynophagie et une fièvre excédant 39°C à exacerbation nocturne, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement de 3 kg. Devant cette symptomatologie, le patient a reçu un traitement à base d'AINS mais, sans amélioration notable.

L'examen physique:

Met en évidence une fièvre à 38.5°C, un poids à 65Kg, l'examen ostéo-myo-articulaire objective une sensibilité à la palpation avec limitation de la mobilité passive et active des grosses articulations (genoux, coudes et poignets) en plus d'un choc rotulien ayant rapidement régressé au cours de l'hospitalisation ainsi que des douleurs musculaires provoquées par la palpation.

Sur le plan biologique:

On trouve; un syndrome inflammatoire modéré:

- VS: 16 mm; la première heure. [VN < 10 mm/ 1^{ère} heure]
- CRP: 26.29mg/l [VN < 5 mg/l]

- GB: 3860 éléments/ μ l [VN: 4000–10 000]
- Plaquettes: 115 000 éléments/ μ l [VN: 150 000–400 000]
- Hémoglobine: 14.5g/dl [VN: 12–17]

Bilan hépatique: montre une cytolysé hépatique:

- ALAT: 70 UI/l [VN< 40]
- ASAT: 55 UI/l [VN< 35]
- GGT: 137 UI/l [VN: 5–39]
- PAL: 86 UI/l [VN: 40–150]

Enzymes musculaires:

- LDH: 414 UI/l [VN: 125–243]
- CK: 114 UI/l [VN: 24–195]

Une ferritine: 1293 μ g/l [VN: 20–200], fraction glycosylée représente 12%
[VN: 50–80 %]

Bilan lipidique:

- Tryglycérides: 2.06g/l [VN: 0.22–1.6]
- Cholestérol total: 2.19g/l [VN: 1.35–2.07]
- Cholestérol–HDL: 0.31g/l [VN: 0.35–0.65]
- Cholestérol–LDL: 1.47g/l [VN: 0.6–1.4]

Glycémie à jeun: 1.53g/l [VN: 0.7–1.1]

Hémoglobine glyquée: 6.95% [VN: 4.5–5.9%]

Electrophorèse des protéines:

- Protéines totales: 79g/l [VN: 65–80]
 - Albumine: 44.1g/l [VN: 40.2–47.6]
 - Alpha1: 4.2g/l [VN: 2.1–3.5]
 - Beta2: 6.7g/l [VN: 2.3–4.7]

Le bilan infectieux moyennant:

- Hémocultures revenues négatives.
- ECBU stérile
- Les sérologies VHB, VHC, VIH sont négatives.

Les marqueurs tumoraux: CA19–9, ACE, Alpha foeto protéine et PSA total sont négatifs.

Sur le plan radiologique:

- ECG réalisé et revenu normal
- Echographie cardiaque sans anomalie, notamment pas d'épanchement péricardique.
- Echographie abdominale normale.
- TDM thoraco–abdominale a montré une splénomégalie.
- Blondeau–TDM sans anomalies.
- Fond d'œil normal

DIAGNOSTIC:

Devant cette symptomatologie (fièvre élevée, arthralgies, myalgies et odynophagie) et les résultats du bilan biologique (CRP élevée, hyperferritinémie et une cytolyse); le diagnostic de la maladie de Still a été retenu.

TRAITEMENT:

Le: 01/06/2013, patient mis sous corticothérapie (Prednisone) à la dose de: 60mg/j.

EVOLUTION:

Obtention de l'apyrexie et régression des symptômes articulaires après une semaine de traitement tandis que la CRP diminuait progressivement.

L'odynophagie a persisté quelques semaines après le début du traitement. La conduite à tenir était de réduire progressivement la posologie de corticothérapie par palier de 5 mg/semaine.

Après un recul de cinq ans; l'évolution clinico-biologique est favorable avec disparition des signes articulaires et de l'odynophagie ainsi que la normalisation du bilan inflammatoire (dernière CRP: 1.59mg/l) et de la ferritinémie.

Observation n°6:

La patiente K.K âgée de 45 ans, célibataire, originaire de Oujda et habitant El Hajeb. Hospitalisée au service de médecine interne; le 28/06/13 pour bilan étiologique de son altération de l'état général.

Sans antécédents personnels ni familiaux particuliers.

L'histoire de la maladie:

Remonte à quatre ans par l'apparition d'odynophagie associée à des polyarthralgies intéressant au début les genoux et chevilles puis apparition d'une éruption maculeuse au niveau des avant-bras et des mains, cette symptomatologie avait un caractère intermittent.

Il y'a deux mois; s'est rajouté à cette dernière des myalgies diffuses, nouvelles localisations d'arthralgies notamment des MCP, IPP, IPD, poignets et épaules dans un contexte de fièvre (notion de fièvre fluctuante) et perte de poids de 20kg en plus d'une notion de sécheresse buccale et prurit oculaire avec troubles du cycle menstruel ce qui a motivé son hospitalisation au service de médecine interne. Et chez qui l'**examen clinique** trouve un poids de 52kg et une fièvre à 40°C, conjonctives légèrement décolorées, l'examen ostéo-articulaire met en évidence une sensibilité à la palpation des grosses et petites articulations périphériques et un signe de tabouret positif, l'examen cutanéomuqueux trouve une éruption maculeuse rosée au niveau des membres supérieurs. Le reste de l'examen est sans particularités.

En résumé:

Il s'agit d'une patiente âgée de 45 ans sans antécédents pathologiques notables. Hospitalisée pour odynophagie avec polyarthralgies et myalgies en plus d'une éruption cutanée sous forme de macules rosées et une sécheresse oculaire et buccale, le tout évoluant dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général.

Biologiquement:**Syndrome inflammatoire attesté par:**

- CRP: 55.39mg/l [VN<5 mg/l]
- VS: 1^{ère} heure: 120 mm [VN< 10 mm/1^{ère} H]
2^{ème} heure: 140 mm [VN: 6 à 20]
- Hémoglobine: 9.1g/dl [VN: 12-17]
 - VGM: 79.9fI [VN: 85-98]
 - CCMH: 33.1g/dl [VN: 32-36]
- GB: 10 401 éléments/ μ l [VN: 4000-10 000]
 - PNN: 8445 éléments/mm³ => 81.2% [VN: 1800-7500]
 - Lymphocytes: 1144 éléments/mm³ => 11%
- Plaquettes: 170 000 éléments/ μ l [VN: 150 000-400 000]
- Taux de procalcitonine est normale
- Ferritine: 4675 μ g/l [VN: 20-200] avec une ferritine glycosylée de 348 μ g/l soit 7% [VN: 50-80 %]

Bilan hépatique:

- ASAT: 77 UI/l => Une cytolysé hépatique [VN< 35]
- ALAT: 12 UI/l [VN< 40]
- Pas de cholestase

Enzymes musculaires: LDH: 511 UI/l [VN: 125-243]

Electrophorèse des protéines:

- Protéines totales: 73g/l [VN: 65–80]
- Albumine: 29.3g/l [VN: 40.2–47.6]
- Alpha1: 6.9g/l [VN: 2.1–3.5]
- Alpha2: 13.1g/l [VN: 5.1–8.5]
- Gamma: 16.9g/l [VN: 5–15]

Bilan rénal:

- Urée: 0.16g/l [VN: 0.15–0.4]
- Créatinine: 5mg/l [VN: 5–9]
- Protéinurie totale: 624mg/l [VN: 20–140]
- Compte d'ADDIS n'a pas objectivé d'anomalies.

Bilan thyroïdien:

- TSHus: 0.069mUI/l [VN: 0.27–4.2]
- T3 libre: 8.30pmol/l [VN: 2.8–7.1]
- T4 libre: 19.24pmol/l [VN: 12–22]

Le bilan infectieux (ECBU, hémocultures) est négatif.

Le bilan immunologique moyennant des anticorps anti-CCP, auto-anticorps anti-nucléaires, auto-anticorps anti-DNA natif et ANCA est négatif.

Le dosage des marqueurs tumoraux moyennant: CA125, CA15–3, CA19–9, ACE, Alpha Foeto Protéine est négatif.

Sur le plan morphologique:

- Fond d'œil normal
- La Radiographie thoracique n'a objectivé ni foyer infectieux ni épanchement pleural.
- Une radiographie des mains montre une légère déminéralisation en bande du squelette des poignets et des mains faisant suspecter une arthrite.

- Une radiographie du gril costal montre la présence d'une hypercyphose dorsale, accompagnée d'une scoliose dorsale modérée à convexité droite.
- Echocardiographie est normale
- TDM-TAP est sans anomalies
- Biopsie des glandes salivaires accessoires trouve un tissu glandulaire dans -- les limites de la normale

DIAGNOSTIC:

Devant le tableau clinique (odynophagie, polyarthralgies, le contexte fébrile et l'altération de l'état général), le syndrome inflammatoire et l'hyperferritinémie; le diagnostic de maladie de STILL est évoqué.

TRAITEMENT:

Le 26/07/2013, la patiente a été mise sous Prednisone 60mg/j comme dose initiale puis régression progressive en plus des mesures adjuvantes.

EVOLUTION:

Bonne évolution clinico-biologique au bout de 20 jours.

Le 05/02/2014: patiente sous prednisone 20mg/j, on a noté une réapparition de l'éruption cutanée au niveau péri-oculaire sous forme de macules rosées, en plus d'une éruption maculo-papuleuse au niveau des extrémités, pour cela on a augmenté la dose de corticothérapie à 60mg/l.

Une année plus tard (début 2015); nouvelle rechute de sa maladie (polyarthralgies, rush cutané, syndrome inflammatoire et réascension de la ferritine). La décision thérapeutique était d'adjoindre du méthotrexate à la corticothérapie.

Début 2017, la patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie (goitre) puis mise sous L-Thyroxine.

Le 21/03/2017 la patiente est hospitalisée au service pour une 3ème poussée faite de polyarthralgies, éruption cutanée et fièvre (précédé d'un arrêt du traitement

4 mois avant). Sur le plan biologique on retrouve un syndrome inflammatoire avec une ferritine à 1595µg/l, la conduite à tenir thérapeutique initiale était d'administrer une corticothérapie en bolus à la dose de 500mg pendant 3 jours, d'augmenter la dose du méthotrexate à 15 puis à 20mg/semaine et la dose de Prednisone à 60mg/j puis dégression progressive, après amélioration.

Dernier contrôle fait le 02/05/2018, la patiente se porte bien avec normalisation de tout le bilan biologique.

Observation n°7:

Mme D.S âgée de 30 ans, célibataire. Originaire et habitant Meknes. Hospitalisée au service de médecine interne le : 24/05/2011 pour fièvre prolongée.

Antécédents: suivie en service d'hémo-clinique de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de rabat pour LMNH, traité par chimiothérapie + anti-CD20 + autogreffe de moelle en 2010.

Sur le plan clinique:

L'histoire de la maladie remonte à 2011, où la patiente a présenté des polyarthralgies au niveau des grosses articulations (genoux, poignets, coudes), arthrites au niveau des genoux (choc rotulien bilatéral), une urticaire généralisée et une ADP cervicale; le tout évoluant dans un contexte fébrile (fièvre à l'admission 40°C) et de perte de poids d'environ 8Kg (poids lors de l'examen: 63Kg).

Sur le plan biologique:

Syndrome inflammatoire attesté par:

- Une hyperleucocytose à 16 000 éléments/µl [VN: 4000–10 000] à prédominance PNN (81%) [VN: 1 800–7500], une CRP à 175 mg/l [VN< 5mg/l],
- VS: 80 mm; la 1^{ère} heure [VN< 10 mm/ 1 ère heure].
- Hémoglobine: 9.5 g/dl [VN: 12–17],
- Plaquettes: 200 000 éléments/µl [VN: 150 000–400 000]

Cytolyse hépatique: ASAT: 60 UI/l [VN < 35], ALAT: 75 UI/l [VN < 40].

Enzyme musculaire: LDH: 500 UI/l [VN: 125–243].

Albumine sérique: 31 g/l [VN: 40.2–47.6]

Bilan infectieux comprenant: sérologies (HVB, HVC, HIV, TPHA et VDRL), coproparasitologie, recherche de BK, hémocultures et ECBU; est sans anomalies.

Ferritine: 1872 µg/l [VN: 20–200], fraction glycosylée est de 155 µg/l (8%) [VN: 50–80 %].

Recherche d'anticorps anti-nucléaire positive à titre de 160; aspect moucheté.

La ponction du liquide articulaire a objectivé un liquide inflammatoire.

Sur le plan morphologique:

- Radiographie thoracique: normale
- Une échocardiographie a été réalisée mettant en évidence une réaction péricardique minime.
- Ostéodensitométrie révélant une ostéopénie de la hanche et des avant-bras et une ostéoporose du rachis lombaire mise sous biphosphonates: 1cp/semaine.

DIAGNOSTIC:

Devant ce tableau fait de polyarthralgies, arthrites, fièvre excédant 39°C, syndrome inflammatoire, cytolysse hépatique et hyperferritinémie (sa fraction glycosylée à 8%); le diagnostic de MSA est évoqué.

TRAITEMENT:

Prednisone 60 mg/j, puis dégression progressive après amélioration clinique et biologique.

EVOLUTION:

Survenue de l'apyrexie et disparition des douleurs articulaires au bout de quelques jours, puis normalisation progressive du bilan biologique.

Fin août 2011, la patiente est hospitalisée pour une poussée de sa maladie faite d'odynophagie, polyarthralgies au niveau des grosses articulations dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général. La conduite thérapeutique était d'augmenter la dose de corticothérapie et d'y associer du méthotrexate à la dose de 25mg/semaine. Plusieurs contrôles ont été réalisés, durant lesquels la patiente se portait bien sur le plan clinico-biologique.

Mai 2017, survenue d'une bronchite sévère (TDM réalisée revenue normale) incitant l'arrêt du méthotrexate après l'avoir prescrit pendant 40 mois.

Le 04/10/2017: patiente référée au service de médecine interne de l'HMMI sous 20 mg/j de prednisone, en bon état général, examen clinique normal en dehors d'une toux sèche persistante malgré l'arrêt du méthotrexate et la mise sous antibiothérapie. Bilan biologique normal.

Un avis pneumologique a été demandé et l'EFR était en faveur d'un trouble ventilatoire restrictif (bronchodilatateurs, corticoïdes inhalés et antihistaminiques ont été prescrits). Réintroduction du méthotrexate à la dose de 15mg/semaine tout en gardant la corticothérapie à 15mg/j.

Dernier contrôle réalisé fin 2017: Bonne évolution clinique et biologique.

Observation n°8:

Le patient E.A âgé de 37 ans, originaire et habitant Meknes, célibataire, mutualiste des FAR. Hospitalisé au service de médecine interne le 22/12/2014 pour prise en charge d'une fièvre prolongée.

Antécédents toxiques: un tabagisme chronique à raison de 6 paquets/ semaine et un éthylisme occasionnel. Pour les antécédents chirurgicaux, il a bénéficié d'une amygdalectomie à l'âge de 10 ans.

Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à un mois par l'installation progressive d'une odynophagie, une douleur cervicale gauche avec dysphonie et sueurs nocturnes, le tout évoluant dans un contexte de fièvre à aggravation nocturne et d'altération de l'état général (asthénie et amaigrissement non chiffré).

Examen clinique:

L'examen général montre un patient asthénique, fébrile à 39°C, pesant 61Kg (pour un poids antérieur de 70kg), conjonctives normo-colorées, l'examen cutanéomuqueux trouve une éruption cutanée maculo-papuleuse érythémateuse confluyente de grande taille diffuse sur tout le corps.

L'examen des aires ganglionnaires trouve deux adénopathies cervicales postérieures: ADP droite mesurant 1cm et celle du côté gauche mesurant 1.5cm. L'examen ostéo-myo-articulaire trouve une douleur musculaire au niveau du cou.

En résumé:

Patient âgé de 37 ans, tabagique chronique ayant bénéficié à l'âge de 10 ans d'une amygdalectomie; qui présente depuis un mois une fièvre, une odynophagie, des myalgies cervicales gauches et chez qui l'examen clinique trouve une éruption cutanée généralisée et des adénopathies cervicales postérieures.

Le bilan biologique:

La numération formule sanguine met en évidence une pancytopenie:

- Leucopénie: 1 560 éléments/ μ l [VN: 4000–10 000]
 - PNN: 52% [VN: 1800–7500]
 - Lymphocytes: 42.3%
- Anémie: Hémoglobine à 9.1g/dl [VN: 12–17]
 - VGM: 81.9fl [VN: 85–98]
 - CCMH: 33.5g/dl [VN: 32–36]
- Thrombopénie: 101 000 éléments/ μ l. [VN: 150 000–400 000]

<u>CRP</u> : 160.43mg/l	[VN < 5 mg/l]
<u>VS</u> : 44 mm	[VN < 10 mm/ 1 ère heure]
<u>Complément C3c</u> : 1.99g/l	[VN: 0.9–1.8]
<u>Complément C4</u> : 0.41g/l	[VN: 0.1–0.4]
<u>Bilan Hépatique</u> :	
▪ ALAT: 76 UI/l => cytolysé hépatique	[VN < 40]
▪ ASAT: 35 UI/l	[VN < 35]
▪ PAL: 219 UI/l [VN: 40–150] => cholestase hépatique	
<u>Enzymes musculaires</u> : LDH: 280 UI/l	[VN: 125–243]
<u>Bilan protidique</u> :	
▪ Protéines totales: 59g/l	[VN: 64–83]
▪ Albumine sérique: 33g/l	[VN: 34–45]
<u>Le dosage des immunoglobulines IgA, IgG et IgM est normal</u>	
<u>Ferritine</u> : 334µg/l	[VN: 20–200]
<u>Acide urique</u> : 33mg/l	[VN: 36–70]
<u>Natrémie</u> : 128mmol/l	[VN: 135–145]
<u>Dosage de l'IFN gamma</u> : 10.26 UI/ml	[VN < 0.35]

Le bilan infectieux moyennant:

- Des hémocultures revenues positives à Staphylococcus epidermidis: patient mis sous antibiothérapie, quelques jours plus tard; des hémocultures de contrôle ont été réalisées et qui étaient négatives mais sans aucune amélioration clinique ni biologique.
- Un ECBU stérile.
- Une sérologie VIH négative

- La recherche de Chlamydia Trachomatis au niveau de l'écouvillonnage endocervical par amplification moléculaire a objectivé l'absence d'infection par ce germe.
- Deux sérologies Rickettsiose à 3 semaines d'intervalle ont été faites, avec un résultat non significatif.

Les marqueurs tumoraux: CA19-9, Alpha Foeto Protéine, PSA total, ACE sont négatifs.

Bilan radiologique:

- L'écho-Doppler cardiaque montre un épanchement péricardique de moyenne abondance sans signes de compression.
- TDM Thoraco-Abdomino-Pelviennne normale.
- TDM des sinus de la face sans anomalies visibles en dehors d'une déviation gauche de la cloison nasale.
- Biopsie ostéo-médullaire normale.

L'avis dermatologique avait conclu devant cette éruption fébrile (Fig. 2) à une Rickettsiose à sérologie négative et a mis le patient sous traitement antibiotique à base de CIPROXINE et DOXYMICINE.

DIAGNOSTIC:

Le diagnostic de Rickettsiose a été retenu sur des critères cliniques (considéré comme une Rickettsiose à sérologie négative), donc le patient a été mis sous DOXYMICINE 200, CIPROXINE 200.

EVOLUTION:

Une légère amélioration est notée par disparition de l'éruption cutanée avec persistance de pics fébriles survenant de façon intermittente, une diminution de la CRP arrivant à 50.2mg/l, normalisation des transaminases ainsi que le taux des GB: 4050 éléments/ μ l et celui des plaquettes: 329 000 éléments/ μ l en dehors de la persistance d'une anémie avec taux d'hémoglobine: 9.9g/dl.

Un mois plus tard, le patient a présenté une rechute faite de fièvre à 40°C avec épistaxis, une pancytopénie avec GB: 910 éléments/ μ l, une thrombopénie: 73 000 et une anémie avec hémoglobine à 6.7 g/dl, VGM: 76.6fL, CCMH: 31.5g/dl. En plus d'une perturbation du bilan hépatique avec cytolyse et cholestase biologique ce qui a incité la réalisation d'une échographie abdominale objectivant une splénomégalie avec adénopathie au niveau du hile hépatique, on a refait une ferritinémie dont le taux était de 2000 μ g/l et ferritine glycosylée est à 200 μ g/l soit 10%. Le patient a été hospitalisé au service de réanimation.

Il s'agit alors d'un syndrome d'activation macrophagique aboutissant; malgré l'acharnement thérapeutique au décès du malade.



Fig. 2: Eruption cutanée faite de macules siégeant au niveau de la jambe gauche
(observation n°8)

2. Données épidémiologiques:

➤ Age:

Notre série a concerné 8 patients, l'âge moyen était de 37.25 ans avec des extrêmes allant de 23 à 54 ans.

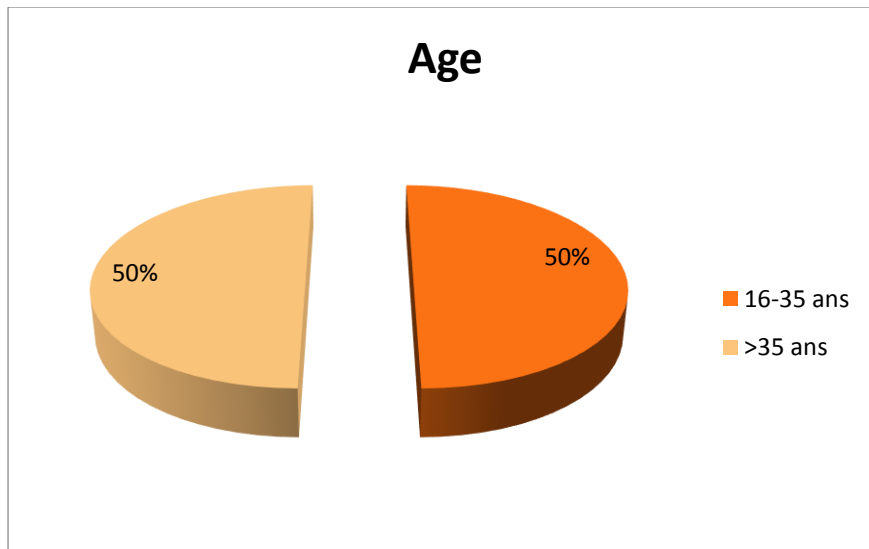


Figure 3: Répartition des patients selon l'âge

➤ Sexe

Dans notre série; il y'avait 5 femmes et 3 hommes, soit un sexe ratio (femme/homme) de 1.67 avec une prédominance féminine.

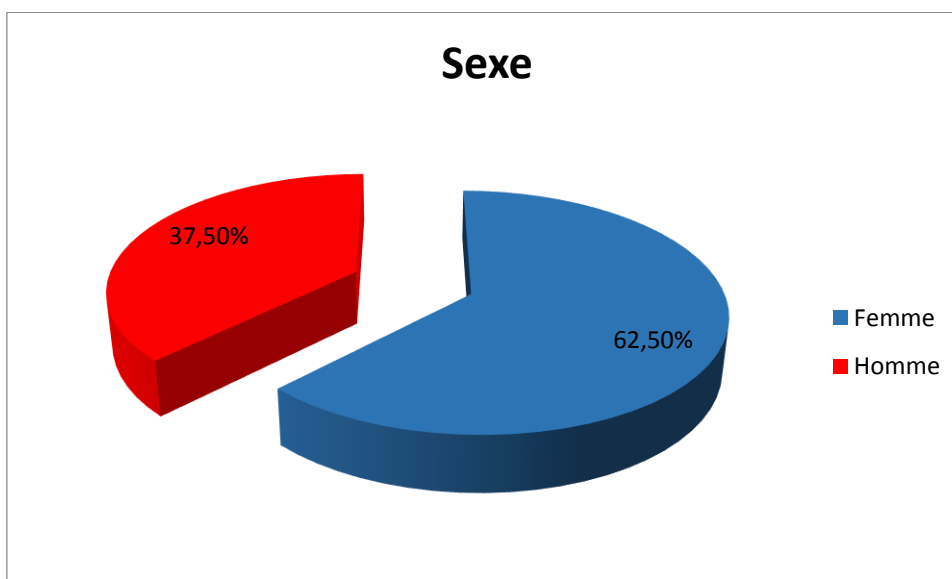


Figure 4: Répartition des patients selon le sexe

➤ **Origine géographique:**

On note 2 patients de la province de Khémisset (Tifelt, Khémisset), 2 patients de la province de Taza (Tahla, Taza), 2 autres de Meknes, un patient d'Oujda et un dernier d'Errachidia.

Tableau 2: Répartition des patients selon l'origine géographique.

Origine	Nombre
Meknes	2
Province Khémisset	2
Province Taza	2
Oujda	1
Errachidia	1

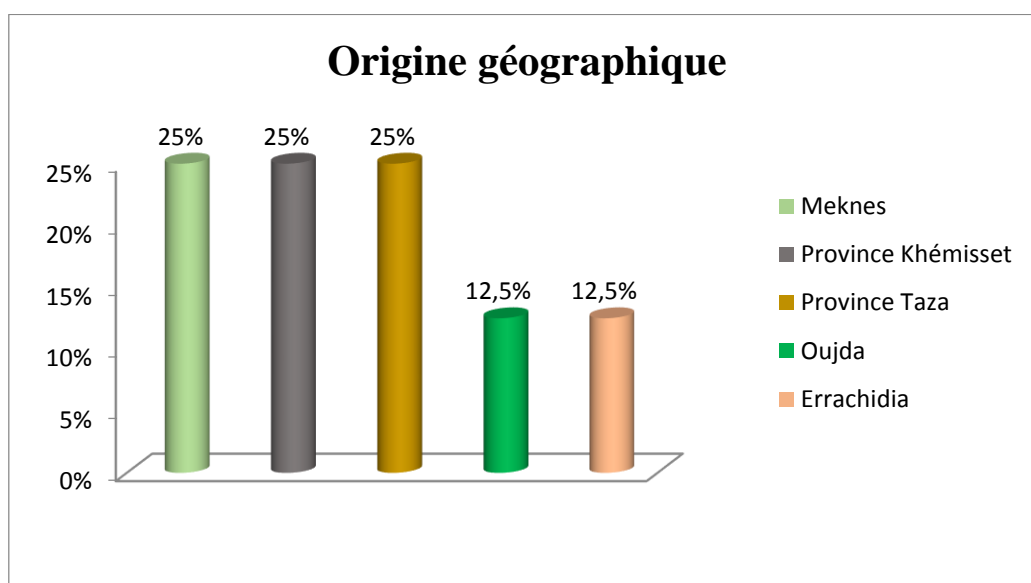


Figure 5: Pourcentage des patients selon l'origine géographique.

3. Données cliniques:

Huit dossiers ont été évalués. Quatre patients (50%) ont débuté la maladie entre 16 et 35 ans, quatre patients (50%) ont débuté la maladie après 35 ans. La fièvre était constamment présente (100%). Les symptômes rhumatologiques étaient fréquents, avec des arthralgies inflammatoires chez 5 patients (62.5%) et de véritables arthrites chez 6 patients (75%). Les myalgies étaient retrouvées chez 5 patients (62.5%). L'éruption cutanée a été constatée chez 6 patients (75%) et les pharyngodynies chez 4 patients (50%). Les manifestations abdominales n'étaient pas assez fréquentes, une splénomégalie a été constatée chez 3 patients (37.5%) sans hépatomégalie ni douleurs abdominales. L'atteinte des séreuses était à type d'une pleurésie chez 2 patients (25%) et d'une péricardite chez 4 patients (50%).

Des atteintes neurologique et oculaire ont été retrouvées chez un patient pour chacune (12.5%).

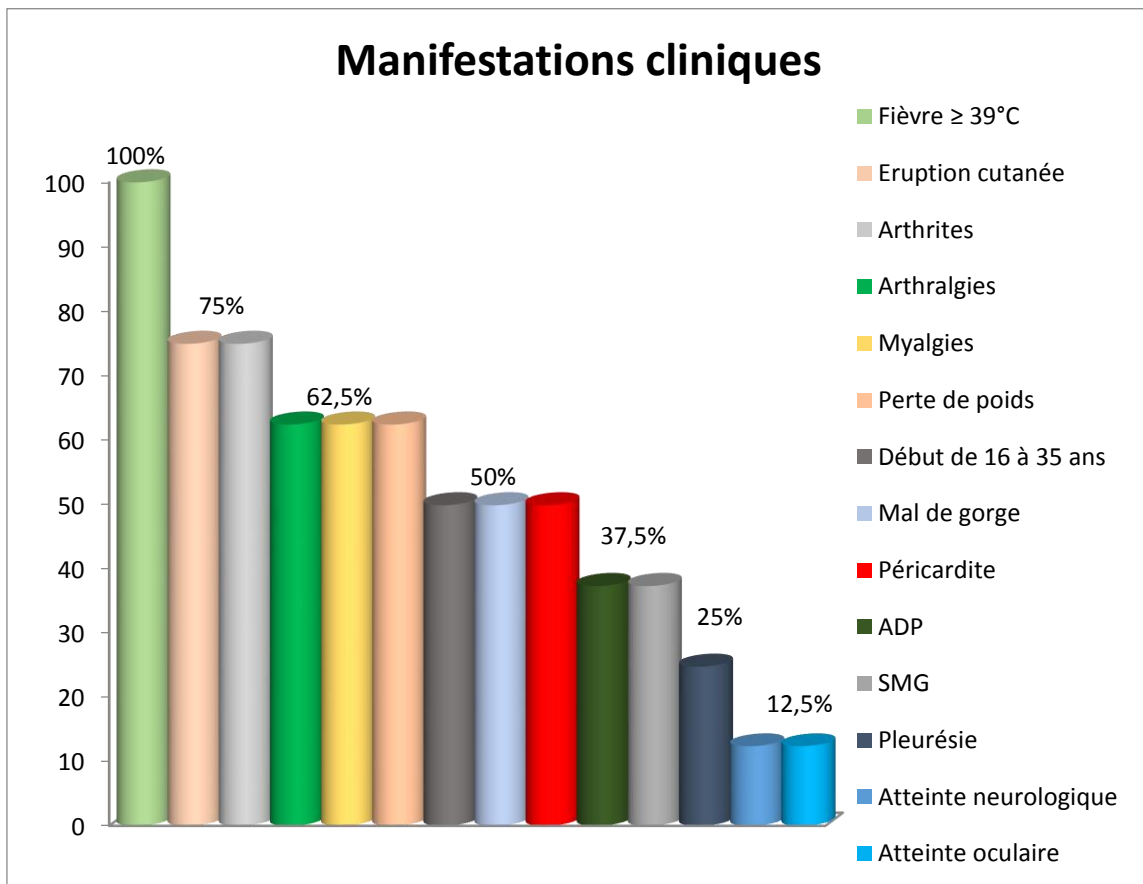


Figure 6: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Tableau 3: résumant les signes cliniques.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Sexe	F	F	M	F	M	F	F	M
Episode similaire dans l'enfance	-	-	-	-	-	-	-	-
Début de 16 à 35ans	+	-	+	-	-	-	+	+
Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	+	+	+	+	+	+	+	+
Eruption cutanée typique	+	+	+	+	-	+	-	+
Arthralgies	-	+	-	+	+	+	+	-
Arthrites	-	+	+	+	+	+	+	-
Myalgies	+	-	+	-	+	+	-	+
Mal de gorge (odynophagie)	-	-	+	-	+	+	-	+
Perte de poids $\geq 10\%$	-	+	-	+	-	+	+	+
Adénopathies	+	-	-	-	-	-	+	+
Splénomégalie	-	-	-	+	+	-	-	+
Hépatomégalie	-	-	-	-	-	-	-	-
Pleurésie	-	+	-	+	-	-	-	-
Péricardite	-	+	-	+	-	-	+	+
Douleurs abdominales	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumopathie	-	-	-	-	-	-	-	-
Myocardite	-	-	-	-	-	-	-	-
Atteinte rénale	-	-	-	-	-	-	-	-
Atteinte neurologique	-	-	-	+	-	-	-	-
Atteinte oculaire	-	-	-	-	-	+	-	-

4. Données biologiques:

Le syndrome inflammatoire est représenté par une vitesse de sédimentation supérieure ou égale à 40 mm à la première heure chez 6 patients (75%) et une protéine-C-réactive élevée chez tous les patients de notre série. Une hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm³ a été constatée chez 6 de nos patients et avaient tous (75 %) un taux de PNN supérieur ou égale à 80 %. Quatre patients de notre série (50 %) ont présenté une anémie avec une hémoglobine inférieure ou égale à 10g/dl. Une hypoalbuminémie (<35g/l) a été observée chez 7 patients (87.5 %). Une anomalie du bilan hépatique à type de cytolyse a été constatée chez 7 patients (87.5 %). Tous les patients de notre série ont présenté une élévation des enzymes musculaires ainsi que hyperferritinémie. Une ferritine glyquée < 20% a été constatée chez 6 patients (75 %) et n'a pas été demandé chez les 2 autres, cet examen a été pratiqué à l'admission chez les 6 patients. Les anticorps anti nucléaires sont retrouvés positifs chez un seul patient (12.5%) à titre de 160, ainsi que l'élévation des immunoglobulines avec un taux de 24.48g/l. Le reste des paramètres (hyperplaquettose \geq 400 000, facteur rhumatoïde, bilan infectieux et marqueurs tumoraux) n'ont été retrouvés chez aucun de nos patients.

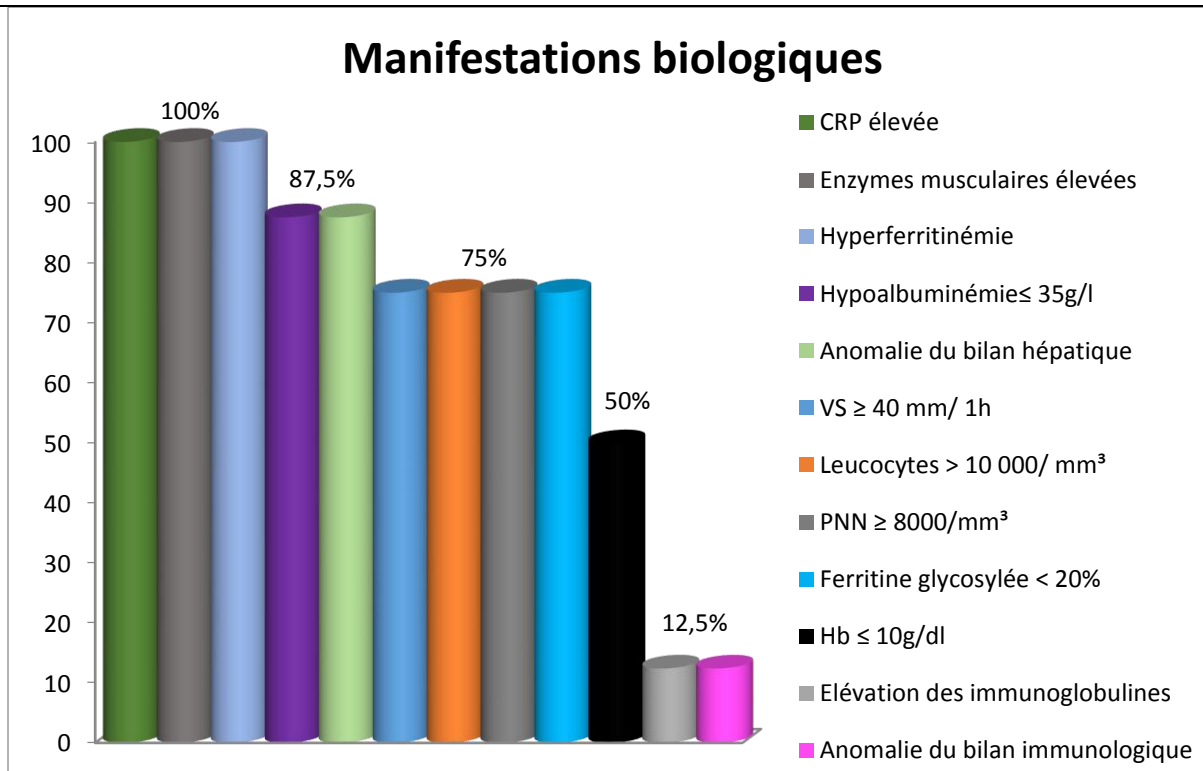


Figure 7: Répartition des patients selon les manifestations biologiques

Tableau 4: résumant les signes biologiques retrouvés chez nos patients

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
VS ≥ 40 mm / 1h	+	+	-	+	-	+	+	+
CRP élevée	+	+	+	+	+	+	+	+
Leucocytes ≥ 10 000/ mm ³	+	+	+	+	-	+	+	-
PNN ≥ 8000/ mm ³	+	+	+	+	-	+	+	-
Hémoglobine ≤ 10 g/dl	+	-	-	-	-	+	+	+
Plaquettes ≥ 400 000/mm ³	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypoalbuminémie < 35g/l	+	+	+	+	-	+	+	+
Biologie hépatique perturbée	+	-	+	+	+	+	+	+
Hyperferritinémie	+	+	+	+	+	+	+	+
Ferritine glycosylée < 20 %	+	+	-	+	-	+	+	+
Enzymes musculaires élevées	+	+	+	+	+	+	+	+
Elévation des immunoglobulines	-	-	+	-	-	-	-	-
Anomalie du bilan immunologique	-	-	-	-	-	-	+ (AAN)	-
Facteur rhumatoïde	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilan infectieux	-	-	-	-	-	-	-	-
Marqueurs tumoraux	-	-	-	-	-	-	-	-

5. Traitement

Deux patients (25%) ont reçu en première intention des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cinq patients (62.5%) ont été traités d'emblée par des corticoïdes, quatre patients (50%) ont reçu en plus du méthotrexate. Une seule patiente (12.5%) réfractaire a été traitée par un inhibiteur de l'interleukine-6 (Tocilizumab)

Cinq patients (62.5%) ont reçu au moins deux lignes de traitement. Deux patients (25%) résistants aux AINS ont été mis sous corticoïdes; portant à 7 (87.5%) le nombre de patients traités par corticoïdes. Quatre patients sous corticothérapie ont reçu un traitement par méthotrexate en raison d'une corticodépendance ou d'une corticorésistance dont une seule patiente a reçu quatre lignes de traitement avec l'association de Tocilizumab.

Tableau 5: Différents traitements reçus par nos patients

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
AINS	-	-	-	+	+	-	-	-
Corticoïdes	+	+	+	+	+	+	+	-
Méthotrexate	-	+	-	+	-	+	+	-
Sels d'or	-	-	-	-	-	-	-	-
Hydroxychloroquine	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulfasalazine	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyclophosphamides	-	-	-	-	-	-	-	-
Immunoglobulines intraveineuses	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-TNF alpha	-	-	-	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'interleukine-6	-	-	-	+	-	-	-	-

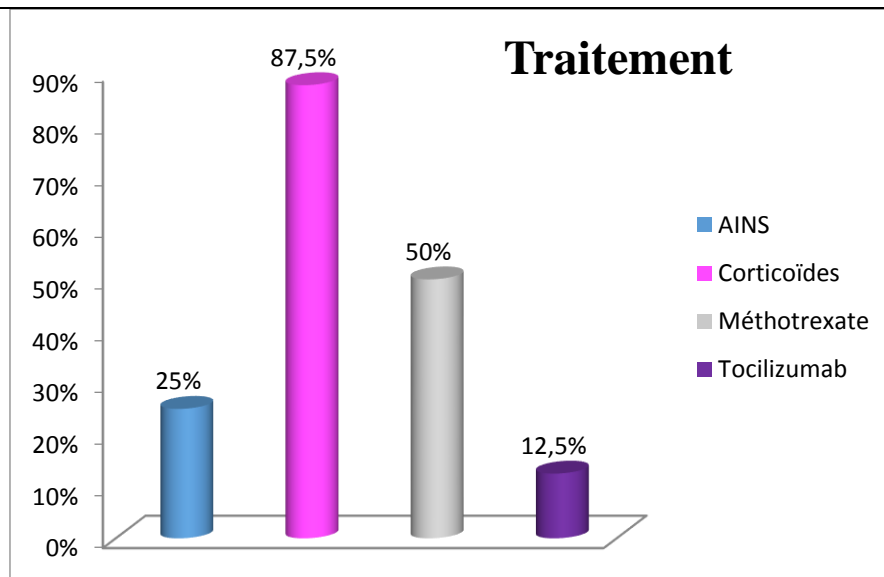


Figure 8: Répartition des patients selon le traitement reçu

6. Profil évolutif

La forme monocyclique systémique a été constatée chez 3 patients (37.5%), elle s'est révélée constamment corticosensible. Quatre patients (50%) de notre série ont présenté une forme polycyclique systémique. La forme permanente n'a été constatée chez aucun de nos patients.

La corticodépendance de la maladie a été définie par l'impossibilité de diminuer la corticothérapie en dessous de 20 mg de prednisone par jour, la corticorésistance par l'impossibilité d'obtenir une rémission sous corticothérapie.

Tableau 6: Profil évolutif des patients de notre série

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Forme monocyclique	+	-	+	-	+	-	-	-
Forme polycyclique	-	+	-	+	-	+	+	-
Forme chronique	-	-	-	-	-	-	-	-

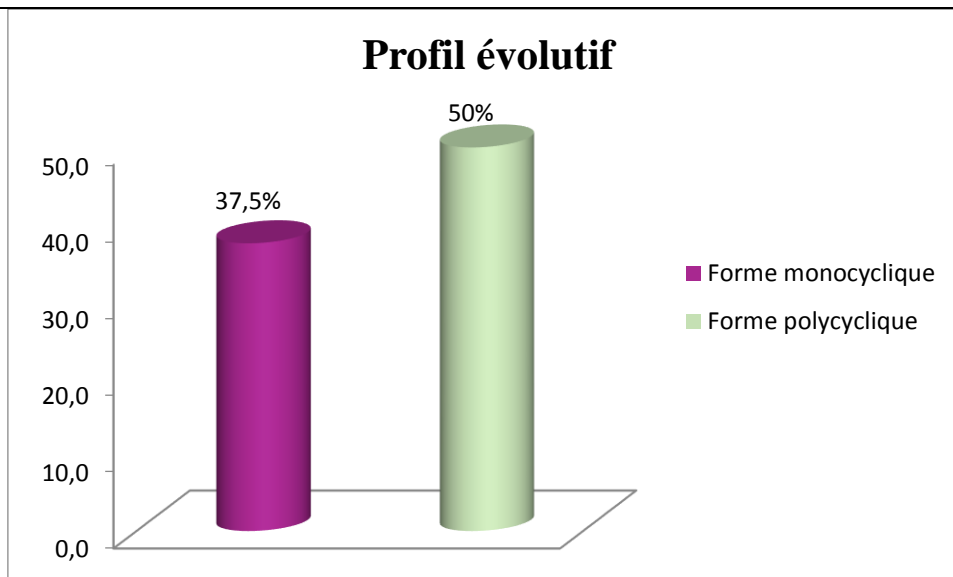


Figure 9: Pourcentage des patients selon le profil évolutif.

7. Effets indésirables des médicaments employés :

Les corticoïdes; médicaments majoritairement utilisés ont été responsables d'ostéoporose chez 3 patients. Apparition d'une bronchite sévère chez une patiente sous méthotrexate. Les autres médicaments n'ont provoqué aucun effet indésirable.

DISCUSSION

I. Epidémiologie:

La prévalence et l'incidence de la maladie de Still ne sont pas bien connues, d'abord car il s'agit d'une maladie rare, ensuite car le diagnostic en est difficile.

Moins d'un millier d'observations ont été publiées [15]. Les données épidémiologiques concernant la MSA sont très fragmentaires. La MSA a été rapportée dans la plupart des ethnies [10, 15, 62]. Sa fréquence exacte reste imprécise. Un seul travail français a pu estimer l'incidence dans les régions Bretagne et Loire à 0,16–0,4 pour 100 000 habitants par an, à partir d'une enquête menée en milieu rhumatologique [20]. Dans les autres pays, la prévalence de la maladie a pu être estimée à 1–24 cas/1 million d'habitants. Contrairement à ce qui a pu être initialement rapporté dans des séries rhumatologiques comprenant essentiellement des formes chroniques [194–196] les femmes ne semblent pas plus à risque de développer cette maladie et le sex-ratio est équilibré [8, 13]. La MSA est une affection de l'adulte jeune et débute entre 16 et 35 ans chez environ 70 % des patients [15], même si un début à un âge plus tardif, au-delà de 70 ans, a été rapporté dans quelques observations [8, 197].

Tableau 7: résumant l'épidémiologie de la MSA selon la littérature [20]:

Epidemiology	
Incidence	0.16–0.4/100000 people
Prevalence	1-34 cases/1 million people
Gender distribution	equally distributed

Au Maroc, on ne dispose pas de données épidémiologiques sur la maladie de Still. Seuls des cas sporadiques et des petites séries ont été rapportés.

Dans notre série 4 patients sur 8 ont eu le début de la maladie entre 16 et 35 ans avec un âge moyen estimé à 37.25 ans.

Le sexe ratio dans notre série est de (5 femmes/3 hommes) 1.67. Il n'existe pas de variation saisonnière dans l'apparition de la maladie, ni de description de formes familiales de la maladie.

Dans une étude réalisée à Rabat sur 19 observations; 17 patients ont eu le début de la maladie entre 16 et 35 ans avec un âge moyen de 26 ans. Et le sex-ratio (10 hommes/9 femmes) était de 1.11 avec légère prédominance masculine insignifiante [176].

Dans une étude récente de Gerfaud; à propos de 57 patients atteints de MSA, le sex-ratio est estimé à (30 femmes/ 27 hommes): 1.11 [8].

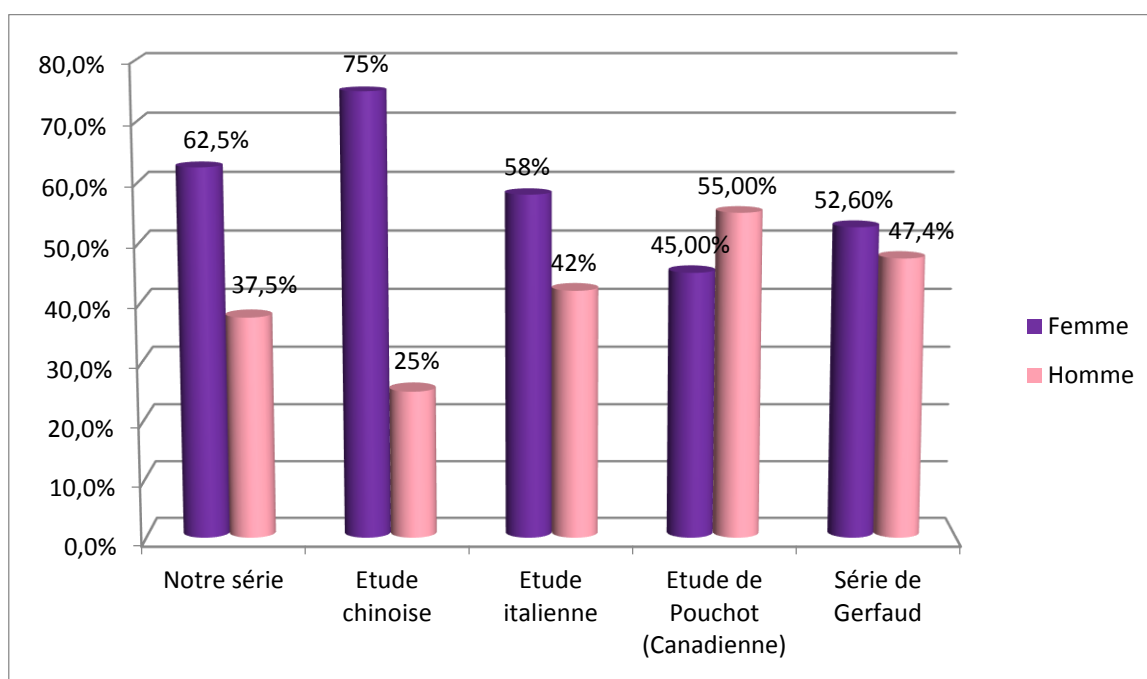


Figure 10: Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries.

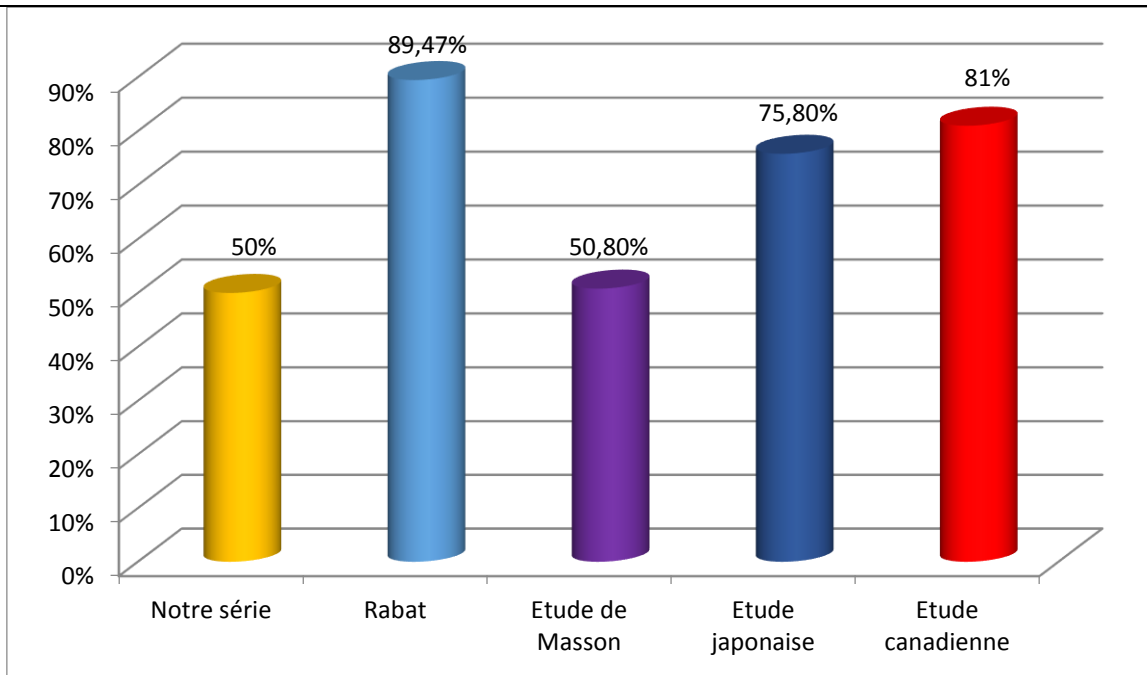


Figure 11: Pourcentage des patients ayant un début de MSA entre 16 et 35 ans, comparé aux données de la littérature.

II. Signes cliniques:

Il n'y a aucune manifestation clinique ou paraclinique qui soit pathognomonique de la MSA.

Malgré une meilleure connaissance de la maladie dont la présentation peut être très hétérogène et qui regroupe probablement des entités différentes, le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion relative [60].

La MSA se caractérise par une triade associant une fièvre élevée et hectique, une éruption cutanée qui, lorsqu'elle est typique; est évanescence, et une atteinte articulaire à type d'arthralgies ou d'arthrites.

A ces manifestations principales peuvent s'ajouter de très nombreuses atteintes systémiques qui peuvent compliquer et parfois obscurcir la présentation clinique, rendant le diagnostic parfois difficile [6, 61].

1-Fièvre:

C'est le premier signe cardinal de la maladie. Retrouvée dans tous les cas de notre série, la fièvre est un signe quasi-constant de la maladie.

100% des cas selon Pouchot et al. [59] et Ohta et al. [62]. 93,8% pour Masson et al. [63].

Dans une étude française publiée par Gerfaud-Valentin et al en 2014 à propos de 57 cas de MSA; 95% ont présenté une fièvre [8].

Son absence doit faire reconsidérer le diagnostic de MSA [6, 7, 15]. Elle est classiquement élevée, supérieure à 39,5°C (87% des cas dans l'étude de Pouchot et al. [13]) voire plus [64], hectique, souvent vespérale avec retour à l'apyrexie le matin (Figure. 12).

Cependant, dans 21 % des cas il n'y a pas de retour à l'apyrexie selon Pouchot et al. [13].

Cet aspect typique de la courbe thermique est cependant inconstant [13].

Cette fièvre est souvent précédée de frissons et s'accompagne d'une altération de l'état général avec un amaigrissement parfois considérable [7, 13, 15, 65-67].

Evoluant depuis quelques jours à quelques semaines, la fièvre est insensible aux différents antibiotiques prescrits de façon empirique, elle peut parfois atteindre 42°C [68].

Dans certaines publications, on a pu constater l'existence de deux pics fébriles par jour [62]. Il s'y associe une tachycardie permanente au moment des pics fébriles mais également lors des périodes d'apyrexie [68].

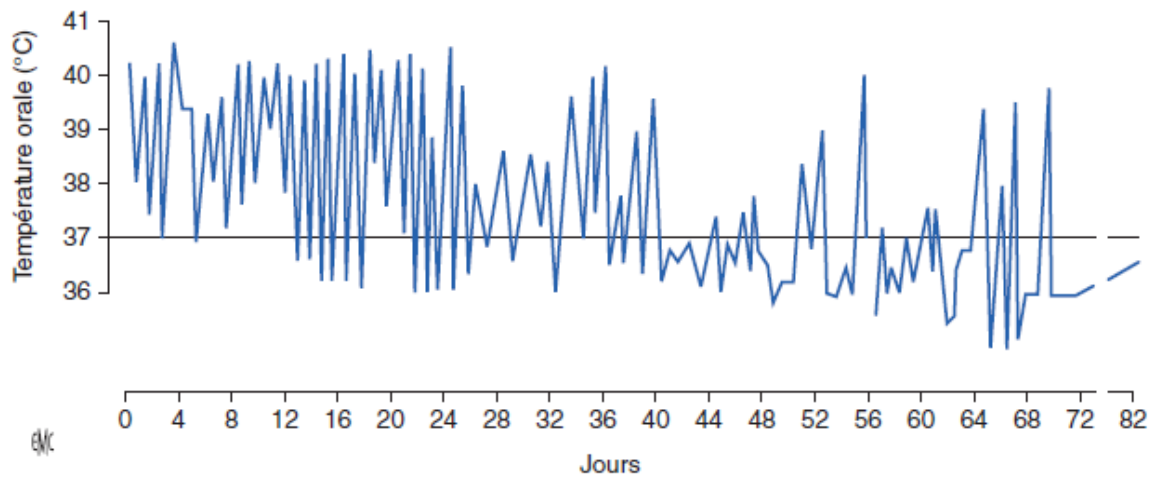


Figure 12: Courbe thermique typique d'une maladie de Still de l'adulte. Fièvre intermittente avec retour à l'apyrexie entre les pics fébriles quotidiens [198].

2-L'atteinte articulaire;

L'atteinte articulaire est une manifestation quasi-constante de la maladie de Still, mais peut apparaître de manière retardée [6-8, 13, 62].

Il s'agit d'arthralgies inflammatoires 99,6 % des cas d'après Ohta et al [62], et souvent il existe de véritables arthrites (94%) [62].

Toutefois, cette atteinte apparaît parfois de façon retardée [13, 62] et peut aussi passer inaperçue lorsque les manifestations systémiques sont bruyantes [13, 69].

Les douleurs articulaires sont souvent plus marquées au moment des poussées thermiques. L'atteinte articulaire initialement migratrice pourrait en imposer pour un rhumatisme articulaire aigu mais, rapidement, elle se fixe. Il s'agit alors généralement d'une polyarthrite bilatérale et symétrique [13, 68, 69].

Toutes les articulations périphériques peuvent être touchées, mais les grosses articulations (genoux, chevilles, coudes), les interphalangiennes distales et surtout les poignets sont atteints de manière préférentielle [13, 63, 70].

Dans notre série, cinq de nos patients avaient des arthralgies inflammatoires intéressant surtout les grosses jointures; bilatérales et symétriques et de véritables

arthrites ont été retrouvés chez six patients (dont une patiente n'a fait une arthrite que secondairement lors d'une poussée de sa maladie: Observation n°2).

Dans l'étude de Gerfaud-Valentin; 95 % des patients ont présenté des symptômes articulaires (arthralgie et/ou arthrite) [8].

L'articulation temporo-mandibulaire peut être touchée [68].

A noter qu'il n'y a, en règle générale, pas d'atteinte axiale [61] et l'atteinte des sacro-iliaques est plus rare [1, 68].

Lorsqu'un liquide articulaire peut être prélevé, il est nettement inflammatoire et contient en moyenne plus de 10 000 éléments/mm³ (diminution de la viscosité, hypercellularité à polynucléaires neutrophiles, absence de germes), sans anomalie immunologique (parfois une baisse du complément total ou de ses fractions a été rapportée [71])

La biopsie synoviale est inutile et ne montre, lorsqu'elle a été pratiquée, qu'une synovite aiguë non spécifique avec prolifération modérée de la couche bordante des synoviocytes, tuméfaction vasculaire et discrets infiltrats de cellules mononuclées [13, 63, 68, 72].

Une patiente de notre série (observation n°4) avait bénéficié d'une ponction du liquide articulaire, en raison de l'importance de l'épanchement articulaire.

Ces manifestations articulaires peuvent disparaître sans séquelles, récidiver lors des poussées de la maladie, ou passer à la chronicité dans moins d'un tiers des cas [10, 13, 70].

Les radiographies sont le plus souvent normales au début ne montrant qu'un œdème des parties molles ou une discrète déminéralisation péri-articulaire, mais des destructions articulaires peuvent apparaître durant l'évolution [10, 70].

Un aspect radiologique particulier concerne les poignets (une atteinte du grand os, de la base des 2ème et 3èmes métacarpiennes et du trapézoïde [63] qui peuvent

être le siège d'une carpite fusionnante non érosive, responsable d'une ankylose du poignet, globalement peu douloureuse et bien supportée sur le plan fonctionnel [2, 73].

Ainsi, si les premières descriptions de la maladie étaient de bon pronostic, on sait désormais que les destructions articulaires ne sont pas rares dans la MSA [13, 68, 74].

Ainsi, sur 18 patients suivis par Cabane et al, 13 ont eu des prothèses de hanches [74].

Dans la série de Cush et al, 12 patients sur 24 ont eu une ankylose d'une ou plusieurs articulations [75].

Masson et al, dans leur étude portant sur 65 cas, pensent que la survenue dans les 6 premiers mois d'une polyarthrite ou d'une atteinte articulaire proximale est un élément annonciateur d'une évolution chronique articulaire [76].

Dans notre série, aucun cas de destruction articulaire n'a été constaté.



Figure 13: Carpite fusionnante isolée au cours d'une maladie de Still [77]

3-Eruption cutanée:

Elle permet souvent d'évoquer le diagnostic. Lorsqu'elle est typique, elle se présente sous la forme de petites macules roses saumonées, non prurigineuses, de quelques millimètres de diamètre, avec une bordure légèrement irrégulière. Les lésions sont parfois entourées d'une auréole de peau saine plus pâle; les éléments dont la taille excède 5 millimètres peuvent avoir un centre un peu plus clair [61].

L'éruption siège avec prédilection à la racine des membres, au tronc et dans les zones d'appui [68], mais elle peut cependant intéresser la face, les paumes ou les plantes [13, 68, 69, 78].

Les signes cutanés sont majorés par une exposition à la chaleur et un dermographisme est fréquent [13].

La caractéristique principale de cette éruption est d'être évanescence, apparaissant au moment des pics fébriles et disparaissant souvent totalement pendant les périodes d'apyrexie [13, 68, 69, 78].

Cette éruption doit être cherchée soigneusement lorsque le diagnostic est évoqué car elle est souvent méconnue par les patients eux-mêmes.

Chez les patients traités par anti-inflammatoires ou par antibiotiques pour un syndrome fébrile inexpliqué, l'éruption cutanée de la MSA est souvent confondue avec une réaction allergique [13, 79, 80].

L'examen histologique des lésions cutanées n'est pas très contributif. Il ne montre en général qu'un œdème du derme superficiel et moyen, et un infiltrat polymorphe diffus ou à prédominance périvasculaire [6, 13, 68].

L'étude en immunofluorescence peut montrer des dépôts d'immunoglobulines et de complément dans les parois vasculaires, sans pour autant que cela ait une valeur diagnostique [13, 63, 68].

L'éruption cutanée est souvent moins typique, les lésions pouvant ne pas être évanescentes. Surtout, elle peut revêtir l'aspect d'autres lésions élémentaires, papules, urticaire, angio-oedème, voire purpura vasculaire [2, 10, 13, 81]. Parfois l'éruption est prurigineuse.

Une alopecie, probablement non spécifique et témoignant seulement de la gravité de la maladie, est parfois rapportée [13, 15, 82].

Six de nos patients ont présenté une éruption cutanée, dont une patiente a bénéficié d'une biopsie cutanée.

Gerfaud-Valentin a retrouvé une éruption cutanée chez 77% [8].



Figure 14: Eruption cutanée: macules rosées au niveau des membres inférieurs.
[Grimaldi floriam, Interne anesthésie-réanimation, Desc Réanimation médicale,
Maladie de Still chez l'adulte].



Figure 15: Eruption cutanée maculo-papuleuse de couleur rosée-saumon; observée au cours d'une maladie de Still de l'adulte siégeant au niveau du dos et au membre supérieur [192, 193].

4-L'atteinte musculaire:

Dans 61% à 84% des cas, des myalgies sont présentes [13, 63], et peuvent être très intenses et invalidantes, confinant les patients au lit [2, 13, 63, 68, 83, 84]. Elles prédominent dans les régions proximales des membres et dans les régions lombaires et cervicales. Elles sont généralement plus importantes pendant les pics fébriles [13, 84]. Les enzymes musculaires restent normales. Il en est de même pour l'électromyogramme.

La biopsie musculaire est normale ou ne montre qu'un discret infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononuclées, parfois associé à la présence de quelques cellules musculaires nécrosées [2, 13, 63, 83]. Une atteinte musculaire localisée au diaphragme [83] ou à un muscle oculo-moteur (syndrome de Brown) [15,

68, 85] a été rapportée dans de rares observations. Quelques cas de MSA associée à une authentique polymyosite ont aussi été publiées [15, 86, 87].

En effet; cinq de nos patients ont présenté des myalgies diffuses avec enzymes musculaires élevées (surtout LDH) dont une patiente (observation n°4) a fait une biopsie musculaire revenant normale.

L'étude de Gerfaud-Valentin (57 cas) avait objectivé une myalgie chez 44% [8]

5-Adénopathie-Splénomégalie:

Des adénopathies ont été retrouvées dans 3 cas de notre série.

Dans la série française à propos de 57 cas atteints de MSA publiée par Gerfaud Valentin; des adénopathies sont présentes dans 60 % des cas [8].

Un peu plus de 60% des patients ont des adénopathies selon les études [15], mobiles et parfois sensibles, intéressant plus d'un territoire, habituellement de volume modéré.

Elles siègent le plus souvent dans le territoire cervical, même si des localisations axillaires, inguinales ou épitrochléennes ont été rapportées [7, 10, 13, 68]. Dans de rares observations, l'importance de l'atteinte ganglionnaire ou une localisation profonde intra-abdominale ou médiastinale, ont fait discuter la possibilité d'un lymphome malin non hodgkinien [61].

L'aspect histologique de la biopsie ganglionnaire lorsqu'elle est effectuée est d'ailleurs souvent inquiétant; s'il peut montrer une simple hyperplasie réactionnelle non spécifique, il révèle fréquemment une hyperplasie immunoblastique diffuse paracorticale, qui peut en imposer pour un diagnostic de lymphome malin surtout quand il existe aussi une disparition de l'architecture ganglionnaire normale [68, 88, 89].

L'immunomarquage des adénopathies met en évidence une association de cellules T et B polyclonales [90], alors que dans le sang périphérique on détecte des lymphocytes activés ou une augmentation du nombre des lymphocytes T ayant un récepteur gamma-delta [91, 92].

Il convient toutefois de rester prudent avant d'attribuer ces anomalies à la MSA car des observations isolées de lymphome malin ou de lymphadénopathie angioimmunoblastique ressemblaient initialement à une MSA [93] et de rares observations de MSA se sont compliquées secondairement de lymphome malin [94].

Enfin, quelques observations de lymphadénite nécrosante de Kikuchi ont aussi été rapportées au cours de la MSA [95, 96].

Une splénomégalie n'est pas exceptionnelle dans la MSA, elle est présente dans 52% des cas selon Ohta et al [62], elle est le plus souvent de volume modéré, indolore, et n'est fréquemment mise en évidence que par le biais d'une échographie abdominale [15].

La splénectomie parfois effectuée dans les premières observations de MSA publiées ne montrait qu'un aspect histologique normal ou une hyperplasie sinusale avec histiocytose [68].

Une splénomégalie a été retrouvée chez 3 patients de notre série.

Gerfaud-Valentin a mis en évidence une splénomégalie chez 30 % de ses patients [8].

6-Douleurs pharyngées:

Souvent inaugurales, comme c'est le cas chez 4 patients de notre série, et 53 % des cas dans l'étude de Gerfaud-Valentin [8].

Elles sont présentes dans 57% à 92% des cas selon les études [13, 62], elles entraînent une odynophagie parfois très invalidante. La plupart du temps, elles sont

considérées comme des angines, alors que l'examen clinique ORL est normal ou révèle une simple pharyngite et les recherches bactériennes et virologiques sont négatives. Bien souvent, ces douleurs aboutissent à la prescription d'une antibiothérapie qui s'avère inefficace. Elles sont parfois le premier signe annonciateur d'une rechute systémique de la maladie [97].

Pour certains auteurs, ces douleurs pharyngées pourraient être dues à une arthrite crico-aryténoïdienne [98].

Dans quelques observations, la sévérité de l'odynophagie a pu nécessiter une hydratation parentérale, et a conduit une fois à une amygdalectomie inutile [7, 15, 99].

7-Douleurs abdominales;

Des douleurs abdominales généralement diffuses, parfois associées à des nausées et des vomissements, ne sont pas exceptionnelles [15, 62, 63, 68]. Elles sont parfois inquiétantes lorsqu'elles s'associent à des signes péritonéaux, et ont pu conduire à une laparotomie exploratrice.

L'origine de ces douleurs est mal comprise et parfois; attribuée à des adénopathies profondes, une péritonite aseptique, ou encore une pancréatite [100, 101].

Quelques tableaux sub-occlusifs ont nécessité un geste chirurgical avec libération d'adhérences [15, 68]. Enfin, un cas d'ulcère gastrique résistant au traitement anti-sécrétoire et sensible à la corticothérapie est rapporté dans la littérature [102].

Les douleurs abdominales n'ont été rapportées par aucun de nos malades.

8-Hépatomégalie:

Retrouvée dans 41% des 228 patients de la série de Ohta [62]. Il s'agit habituellement d'une hépatomégalie indolore, de volume modéré, souvent, comme pour la splénomégalie, objectivée par l'échographie abdominale.

L'hépatomégalie n'a été retrouvée chez aucun de nos patients.

En revanche, les perturbations du bilan biologique hépatique, généralement à type de cytolyse, sont beaucoup plus fréquentes [9, 103].

Une biopsie hépatique réalisée dans l'observation de Dupuy montrait un infiltrat lymphoplasmocytaire des espaces portes avec un aspect congestif des capillaires sinusoides et un infiltrat lymphocytaire intralobulaire [104].

Les lésions hépatocytaires sont en revanche rares et ne se traduisent le plus souvent que par une stéatose, une ballonnisation, voire quelques lésions nécrotiques [53].

Dans l'étude de Masson portant sur 65 malades, 29 présentaient une cytolyse associée 15 fois à une cholestase anictérique [63, 76].

Selon Gerfaud, l'hépatomégalie a été retrouvée chez 21 % de sa série [8].

Dans notre étude; une cytolyse a été constatée chez 7 patients associée dans 4 cas à une cholestase.

La fréquence des perturbations biologiques hépatiques et la gravité potentielle de l'hépatopathie de la MSA justifient une surveillance particulièrement rigoureuse du bilan biologique hépatique, a fortiori lorsque sont prescrits des AINS [61].

L'ictère est un signe clinique rarement présent [105].

9-Les manifestations pleuropulmonaires:

Dans un quart des cas (25% des 228 cas de la série de Ohta et al. [62] à 53% des cas selon Pouchot et al. [13]), un épanchement pleural uni- ou bilatéral,

généralement de faible ou moyenne abondance, est retrouvé. Mais l'atteinte de la fonction pulmonaire semble rare: un syndrome restrictif sévère associé à un trouble de la diffusion du CO avec infiltrats pulmonaires et épanchements pleuraux a été rapporté [62, 106–109].

Les biopsies pulmonaires ont pu mettre en évidence soit une alvéolite aigue soit une infiltration interstitielle modérée non spécifique [3, 110].

Cantor rapporte le cas d'un patient avec un syndrome restrictif chronique sévère attribué non seulement aux épanchements, mais aussi à l'atteinte pulmonaire elle-même et à un trouble de la mécanique diaphragmatique identique à celui du lupus érythémateux disséminé [111]. Des atteintes pulmonaires sévères avec syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ont été décrites, la plupart du temps associées à une coagulation intravasculaire disséminée [112].

Dans la série de Gerfaud; 18 % des patients avaient une pleurésie [8].

Dans notre série, 2 patients ont présenté une pleurésie.

10–Manifestations cardiaques:

Une péricardite est présente dans un tiers des cas (28% selon Ohta et al. [62], 37% selon Pouchot et al. [116]). Elle peut être inaugurale ou apparaître lors d'une poussée de la maladie. Souvent bénigne, on note cependant d'exceptionnels cas de tamponnades [107, 109, 113].

Elle s'associe souvent à un épanchement pleural. La ponction péricardique est peu contributive et ne montre qu'un liquide de type exsudatif avec une hypercellularité à polynucléaires neutrophiles. 4 patients de notre étude (50%) ont présenté une péricardite. 19 % de la série de Gerfaud souffrait d'une péricardite [8].

Une myocardite est plus rare (4,6% selon l'étude de 65 cas de Masson et al. [63]) et se traduit essentiellement par des troubles du rythme. Dans deux cas, elle a abouti à une insuffisance cardiaque qu'une corticothérapie a permis d'améliorer [63].

Enfin, les endocardites restent encore plus exceptionnelles [97, 114].

11–Manifestations rénales:

Une protéinurie et/ou une hématurie sont souvent observées lors des poussées de la maladie de Still de l'adulte [68], correspondant alors à une néphropathie tubulo-interstitielle ou à une glomérulonéphrite non spécifique. Les atteintes rénales plus graves sont exceptionnelles. A titre d'exemple, on peut citer, à partir de la littérature, l'amylose, des glomérulonéphrites mésangiocapillaires ou des néphropathies glomérulaires à dépôts mésangiaux d'IgA [115, 116].

Enfin deux cas de lithiases rénales sont décrits par Wouters et al. [117].

Un seul patient de notre série présentait une atteinte rénale (rein atrophique kystique), mais qui n'est pas en relation avec la maladie.

12–Manifestations ophtalmologiques:

Des uvéites, des syndromes secs en rapport avec un Gougerot Sjogren et des épisclérites ont été rapportés. Ces manifestations ophtalmiques restent rares (5% selon Pouchot [11]). On les observe surtout dans les cas de résurgence à l'âge adulte de la forme juvénile de la maladie.

Dans notre série un patient présentait une sécheresse oculaire.

13–Manifestations neurologiques

Les atteintes du système nerveux central sont rares et très diverses: méningite aseptique [118], hématomes intracérébraux [119]. Un syndrome de Miller Fischer a été décrit [120]. Leur traduction clinique est également variée: trouble de la conscience, crise comitiale, paralysie, surdité, paralysie faciale, atteinte de la paire de nerfs crâniens III avec diplopie transitoire [13, 68], syndrome pyramidal transitoire.

Masson et al rapportent une neuropathie des membres inférieurs avec anomalies neurogènes à l'électromyographie et présence à la biopsie du nerf musculo-cutané d'une microvascularite épineurale sans anomalie musculaire. Ils décrivent aussi des anomalies du LCR sans conséquence clinique [63].

Une patiente de notre série avait bénéficié d'un EMG objectivant une neuropathie démyélinisante sévère.

14- Tableau récapitulatif des signes cliniques:**Tableau 8: Signes cliniques de MSA comparés aux données de la littérature**

	Etude de Masson (65 cas)	Etude de Gerfaud (57 cas)	Etude japonaise (228)	Etude canadienne (62 cas)	Etude italienne (76 cas)	Etude chinoise (104 cas)	Notre série (8 cas)
Pourcentage des femmes	52.3	52.6	52.2	45	58	75	62.5
Episode similaire avant 16 ans	9.2	NC	18.9	6	-	-	-
Début de 16 à 35 ans	50.8	NC	75.8	81	-	-	50
Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	93.8	95	95.7	100	100	100	100
Rash typique	84.6	77	88.5	87	58	95	75
Arthralgies	100	95 (arthralgie et/ou arthrite)	99.6	100	94	NC	62.5
Arthrites	69.2		94.3	94	70	90	75
Myalgies	61.5	44	NC	84	68	NC	62.5
Mal de gorge	67.7	53	57.9	92	62	78	50
Perte de poids $\geq 10\%$	92	44	38.3	84	-	NC	62.5
HMG	9.2	21	40.6	44	-	44	-
SMG	21.5	30	51.7	55	30	44	37.5
ADP	47.7	60	60.3	74	-	66	37.5
Pleurésie	15.4	18	24.6	53	24	NC	25
Infiltrat pulmonaire	9.2	-	12.8	27	-	NC	-
Péricardite	23	19	27.8	37	24	NC	50
Myocardite	4.6	-	NC	NC	-	NC	-
Douleurs abdominales	6.1	-	13.2	48	-	NC	-

Les valeurs exprimées dans le tableau sont des pourcentages

NC: Non communiqué

III. Signes biologiques:

Aucune anomalie biologique (tableau VI) n'est réellement spécifique de la MSA, même si l'on a récemment accordé une certaine valeur à la présence d'une hyperferritinémie et à l'effondrement de sa fraction glycosylée.

1-Hyperleucocytose:

Retrouvée chez 6 patients de notre série, une hyperleucocytose supérieure à 10 000 GB/mm³ est présente en moyenne dans environ 92 % des cas selon les études [13, 62].

Dans l'étude récente de Gerfaud (2014); 41 patients (72 %) sur 57 avaient présenté une hyperleucocytose ($\geq 10\ 000/\text{mm}^3$) [8].

Mais il n'est pas rare de constater des chiffres plus élevés posant alors le problème d'une pathologie hématologique. Ainsi, dans l'étude canadienne de Pouchot et al, 18 % des patients présentent une leucocytose supérieure à 18 000 GB/mm³ [63], qui était le cas chez 3 de nos patients (observation n°1; 2 et 3). Comme elle peut parfois excéder 50 000 éléments/mm³ et la présence de myélémie n'est pas exceptionnelle [10, 15, 68].

Elle s'accompagne d'une polynucléose supérieure à 80 % dans 90 % des cas en moyenne [13, 63].

Le myélogramme, quand il est pratiqué, peut retrouver une moelle riche et granuleuse [13, 15, 37, 68] (Il existe parfois une plasmocytose, une histiocytose ou une hémophagocytose réactionnelle médullaires [37]) ou une moelle tout à fait normale.

Néanmoins, plusieurs cas de MSA avec un chiffre de globules blancs normal sont rapportés dans la littérature [11]. Associée à un bilan infectieux et hématologique

négatif, cette hyperleucocytose devient un élément important pour orienter le diagnostic. C'est d'ailleurs le seul critère biologique majeur de Yamaguchi [121], alors que Fautrel et al [122] ne retiennent qu'une polynucléose $\geq 80\%$ comme critère majeur (tableaux ?).

D'autres désordres hématologiques peuvent être observés dans la MSA: thrombocytose, thrombopénie, leucopénie [123, 124], hyperéosinophilie [62], positivité du test de Coombs [125, 139].

Dans notre étude; 2 patients ont présenté une leucopénie: dans l'observation n°5, le taux de GB était à 3860 éléments/mm³ et l'observation n°8, GB à 1560/mm³.

La littérature rapporte également des cas de CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) souvent associées à une atteinte hépatique sévère [126] et que l'on rencontre surtout chez l'enfant traité par l'aspirine mais aussi chez l'adulte [127].

Exceptionnellement, une leucopénie est notée, isolée ou associée à une thrombopénie, devant faire rechercher un syndrome de Moschowitz ou une hémophagocytose [11, 128, 129].

2-Syndrome inflammatoire:

Il est constant et habituellement très marqué, avec une élévation de la vitesse de sédimentation (VS est supérieure à 40 mm dans environ 95% des cas [13, 62, 63]), de la protéine réactive C et des autres protéines de l'inflammation [15, 68, 130]. Il s'accompagne d'une anémie inflammatoire et d'une hypoalbuminémie souvent profondes. De rares observations d'anémie hémolytique parfois à test de Coombs positif ont été publiées [15, 62, 125].

Dans notre série; tous les patients ont une CRP élevées, une VS ≥ 40 mm chez 6 patients et une hypoalbuminémie < 35 g/l a été retrouvée chez 7 patients, en plus d'une anémie (Hb < 10 g/dl) chez 4 patients.

Dans l'étude de Gerfaud; la CRP était élevée dans 98 %, et le fibrinogène > 4g/l dans 79 % [8].

3-Hyperferritinémie:

L'hyperferritinémie peut être un élément orientant le diagnostic de la maladie de Still lorsqu'elle est très élevée et dans un contexte clinique évocateur. Elle constitue également un marqueur de l'activité de la maladie. Elle a été retrouvée chez tous nos patients. L'hyperferritinémie seule n'est parfois pas suffisante pour orienter le diagnostic surtout avec un chiffre peu élevé et dans un contexte clinique peu spécifique.

De plus, comme le souligne Vignes et al son chiffre peut être normal au moment de poser le diagnostic [131].

Fautrel et al. [132] ont étudié le taux de ferritinémie et de la ferritine glycosylée chez 205 patients (choisis selon un contexte clinique ou un chiffre élevé de ferritine sérique). Sur les 205 patients, 49 remplissaient les critères diagnostiques de Yamaguchi et 120 remplissaient les critères diagnostiques de pathologies systémiques diverses (maladie de Behçet, polymyosite, rhumatisme inflammatoire, lupus etc.).

Les résultats montrent que 80 % des patients porteurs de MSA ont une ferritine glyquée inférieure à 20%, 18% ont une ferritine glyquée entre 20 et 50% et seulement un patient a une ferritine glyquée normale.

En revanche dans le deuxième groupe, 3 % ont une ferritine glyquée inférieure à 20%, 47 % ont une ferritine glyquée entre 21 et 50 %, et 19% ont une ferritine glyquée normale (chiffres basés sur 44 patients porteurs d'une MSA et 113 patients "témoins").

Concernant la ferritinémie chez les patients porteurs d'une MSA, 40,8% ont un taux 5 fois supérieur à la normale, 26,5% normal à 5 fois la normale et 32,7% normal. Dans le deuxième groupe, 20% ont un taux 5 fois supérieur à la normale, 44,2% normal à 5 fois la normale et 19,5% normal (à partir de 49 patients porteurs d'une MSA et 120 patients "témoins").

Fautrel arrive ainsi aux conclusions suivantes:

Tableau. 9: Etude de la sensibilité et spécificité de ferritinémie et ferritine glycosylée selon Fautrel [132]

	Sensibilité %	Spécificité %
Ferritine > N (a)	67,3	35,8
Ferritine > 5N (b)	40,8	80
FG ≤ 20% (c)	79,5	66,4
Ferritine > N et FG ≤ 20% (d)	70,5	83,2
Ferritine > 5N et FG ≤ 20% (e)	43,2	92,9

(a) et (b) : étude à partir de 44 MSA et 120 patients témoins

(c), (d) et (e) : étude à partir de 44 MSA et 120 patients témoins

Les auteurs insistent sur le fait que ces résultats sont à temporer à cause du faible nombre de patients. Ils insistent également sur l'importance du contexte clinique pour interpréter ferritinémie et ferritine glycosylée [133].

Dans une seconde étude plus récente, Fautrel et al. [122] proposent de nouveaux critères diagnostiques incluant le taux de ferritine glycosylée. En effet, comme d'autres auteurs, l'hyperferritinémie majeure est pour lui plus utile en tant que marqueur de l'activité de la maladie, et le pourcentage de ferritine glyquée qui

resterait bas tant en phase aiguë que pendant la rémission serait plus un élément d'orientation du diagnostic. Son étude compare 72 patients atteints de MSA à 130 porteurs de pathologies déterminées (maladies infectieuses, hépatopathies, néoplasies, maladies systémiques et fièvre d'origine inconnue). Les signes cliniques et biologiques les plus spécifiques de la MSA (c'est-à-dire présents chez plus de 80% des patients) sont retenus comme critères diagnostiques.

Les critères majeurs sont : une fièvre en pic supérieur ou égale à 39,5°C, des arthralgies, un érythème transitoire, une pharyngite, des PNN supérieurs ou égaux à 80% et une ferritine glyquée inférieure ou égale à 20%.

Les critères mineurs sont : une éruption maculopapuleuse, des leucocytes supérieurs à 10 000.

La présence d'au moins 4 critères majeurs ou de 3 critères majeurs plus 2 critères mineurs permet de retenir le diagnostic de maladie de Still.

Ces critères comparés à ceux de Yamaguchi semblent avoir une meilleure spécificité (98,5%) et sensibilité (80,6%). De plus, il faut noter l'absence de critères d'exclusion souvent difficiles à remplir.

Fautrel insiste sur le fait de multiplier les études pour comparer les deux classifications sur diverses populations.

Dans notre série, tous les patients avaient une ferritinémie élevée et 6 sur 8 avaient une ferritine glycosylée effondrée à la phase aiguë de la maladie. Chez les 2 autres; elle n'a pas été demandée.

Dans l'étude de Gerfaud; l'hyperferritinémie a été retrouvée dans 82 % des cas, la ferritine glycosylée mesurée chez 37 patients et revenue ≤ 20 % chez 28 patients (49.1 %) [8].

Il faut tout de même noter qu'une ferritine glycosylée inférieure à 20% n'est pas pathognomonique de la maladie de Still puisque ce paramètre est retrouvé chez près d'un tiers des patients témoins.

4-Perturbation du bilan hépatique:

Les perturbations hépatiques sont présentes chez 7 patients de notre série. L'atteinte hépatique est fréquente biologiquement (60 % des patients) et potentiellement grave [5, 68]. Hépatomégalie et ictère sont possibles mais rares. Il s'agit le plus souvent d'une cytolysse modérée avec élévation des aminotransférases et des lactico-déshydrogénases, régressive sous traitement. Une cholestase est moins fréquente.

7 patients de notre série avaient fait une cytolysse dont 4 ont présenté une cholestase.

Selon Gerfaud; 27 patients souffraient d'une cytolysse associée ou non à une cholestase [8].

La biopsie hépatique, si elle est réalisée, est peu contributive car aspécifique [134]. Elle montre souvent un infiltrat inflammatoire des espaces portes constitué de cellules mononucléées, lymphocytes et plasmocytes, voire de polynucléaires neutrophiles [13, 135]. L'hyperplasie des cellules de Kupffer est fréquente [105]. Masson et al. [63] décrivent deux cas de granulomes épithélioïdes. Les lésions hépatocytaires proprement dites sont rares.

Une patiente de notre série avait bénéficié d'une biopsie hépatique revenue normale.

Cependant, des cytolyses graves avec nécrose hépatocytaire massive ont été décrites, avec insuffisance hépatocellulaire rapide et recours à la transplantation dans quelques cas [5, 68, 130, 136]. Ces atteintes ont été régulièrement associées à la prise

d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment d'aspirine, potentiellement à tort [13].

5-Les examens immunologiques:

Ils sont intéressants par leur négativité. C'est le cas de la sérologie rhumatoïde, des anticorps antinucléaires et anti-DNA natifs, des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles [15], et de tous les anticorps anti-tissus [15, 62].

NB: la totalité des patients de notre étude ont un bilan immunologique normal en dehors d'un patient (observation n°7), ayant un taux des Anticorps anti-nucléaires élevé à 160.

Des complexes immuns circulants sont mis en évidence dans quelques observations [10, 13, 15, 62, 96].

Les immunoglobulines sont augmentées dans 58,3% des cas dans l'étude française [63]; constituée essentiellement d'IgG [13, 15, 62], comme c'est le cas dans l'observation n°3 où on a un taux d'IgG élevé à 24.48 g/l.

Des anticorps anti-appareil de Golgi ont été mis en évidence dans la MSA mais leur signification est incertaine [137].

Le profil cytokinique des patients ayant une MSA a été étudié par plusieurs équipes et montre une élévation des taux sériques de l'interleukine 6 (IL-6), de l'interleukine 8 (IL-8), de l'interleukine 18 (IL-18), du tumor necrosis factor α (TNF- α) et de l'interféron γ (INF- γ) [54, 55].

L'augmentation de l'IL-8, de l'IL-18 et de l'INF- γ est significative par rapport à des sujets témoins mais ne permet pas de distinguer les patients ayant une MSA active ou non [55].

À l'inverse, même si l'élévation du récepteur soluble de l'IL-2 n'est pas significative par rapport aux témoins, le taux diminue chez les patients ayant une MSA en rémission [113] et ce dosage pourrait s'avérer utile pour la surveillance de la maladie.

Un travail récent montre que le dosage de l'IL-18 pourrait avoir un intérêt diagnostique. Le taux sérique de l'IL-18 est en effet augmenté de façon très significative chez les patients ayant une MSA en poussée, comparé à celui de patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une arthrite juvénile [52]. Le dosage de l'IL-18 pourrait aussi avoir une valeur pronostique car il semble être plus élevé chez les patients non répondeurs au traitement [52]. Une équipe taiwanaise a dernièrement identifié dans le sang de patients souffrant de la maladie de Still un nouveau biomarqueur potentiel, le microRNA-134, [138] dont la sur-prévalence est associée à l'activation de TLR3 par divers virus, et qui cible l'IL-18 binding protein, contribuant de ce fait à expliquer l'ascension excessive des taux d'IL-18. Cependant, tous ces dosages, même s'ils semblent étroitement liés à la physiopathologie de la maladie, ne sont actuellement pas disponibles en pratique courante pour le diagnostic de la maladie de Still.

Tableau 10: Principaux bio-marqueurs proposés pour le diagnostic la maladie de Still de l'adulte [139]

Bio-marqueurs	Valeur diagnostique ^b
<i>Bio-marqueurs de routine</i>	
CRP	Très sensible Peu spécifique
Ferritines	
Ferritine > N ≥ 5 N (≥ 1000 µg/L)	Très sensible Peu spécifique Se 40,8 % Sp 80 %
Ferritine glycosylée (FG) ≤ 20 %	Se 79,5 % Sp 66,4 %
Ferritine > N and FG ≤ 20 %	Se 70,5 % Sp 83,2 %
Ferritine > 5 N and FG ≤ 20 %	Se 70,5 % Sp 92,9 %
Procalcitonine	Faible (écarter un sepsis)
Protéine SAA	NE
<i>Bio-marqueurs non réalisés en routine</i>	
IL-18 > 150 ng/L	Se 88 % Sp 78 %
> 366 ng/L	Se 91,7 % Sp 99,1 %
Autres cytokines : IL-1β ^a , IL-6 ^a , TNF-α ^a	- ^c
Calprotectine (protéines S100A8/A9)	+/- ^d
Protéine S100A12 ^a	+/- ^e
AGEs and sRAGE ^a	+/-
Autres bio-marqueurs potentiels : CXCL10 ^a , CXCL13 ^a , sCD163 ^a , MIF ^a , ICAM1 ^a , microRNA-134 ^a	+/-

- : non ; + - : évalué, mais résultats contradictoires ; NE : non évaluée ; N : limite supérieure de la normale ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; AGEs : advanced glycation end products ; CRP : C-reactive protein ; FG : ferritine glycosylée ; ICAM1 : intracellular adhesion molecule-1 ; IL : interleukin ; MIF : macrophage inhibitory factor ; RNA : ribonucleic acid (acide ribonucléique) ; SAA : sérum amyloïde A ; sRAGE : soluble receptors for AGEs ; TNF : *tumor necrosis factor*.

^a Les normes varient selon le fabricant.

^b Un bon bio-marqueur diagnostique doit permettre d'écarter les diagnostics différentiels de maladies infectieuses, malignes ou systémiques.

^c Une élévation plasmatique d'IL-1β, d'IL-6 et de TNF-α a été rapportée dans la maladie de Still de l'adulte (MSA), mais le profil cytokinique n'est pas spécifique et ne permet pas de différencier la MSA d'un sepsis.

^d Les taux plasmatiques élevés de calprotectine peuvent permettre d'écarter une polyarthrite rhumatoïde, mais d'autres études sont nécessaires afin de valider son indication comme bio-marqueur diagnostique dans la MSA. En effet, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients atteints de MSA et ceux souffrant de sepsis dans les populations étudiées, mais celles-ci étaient relativement faibles.

^e La protéine S100A12 a été décrite comme un bio-marqueur utile pour le diagnostic et le monitoring dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique, mais des études supplémentaires sont requises afin de valider sa place dans la MSA.

6-Troubles de l'hémostase:

Plusieurs observations de CIVD ont été rapportées, venant souvent compliquer une hépatite cytolitique grave ou une hémophagocytose [5].

Une origine médicamenteuse (aspirine, AINS) a parfois été soulevée [16].

Ont également été publiées quelques observations de purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschcowitz) [5, 140].

Dans l'observation n°8, le patient avait présenté un syndrome d'activation macrophagique; aboutissant à son décès.

7-L'enquête infectieuse:

Il faut enfin bien évidemment insister sur la négativité de l'enquête infectieuse, souvent très large dans ce contexte de fièvre prolongée et inexpliquée.

Toutes les hémocultures et sérologies sont négatives. Le rôle déclenchant de certaines infections virales ou bactériennes a pu toutefois être évoqué dans certaines observations.

Tableau. 11: Fréquence des différentes perturbations paracliniques observables dans 659 cas de maladie de Still de l'adulte (d'après Pouchot et al) [15].

Paramètres	Nombre	Pourcentage %
Vitesse de sédimentation élevée	538/555	96.9
Leucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$	551/602	91.5
Leucocytose $\geq 15000/\text{mm}^3$	313/517	60.5
Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$	213/290	73.4
Anémie $\leq 10\text{ g}/100\text{ ml}$	267/410	65.1
Plaquettes $\geq 400000/\text{mm}^3$	79/138	57.2
Hypoalbuminémie $< 35\text{ g/l}$	234/299	78.3
Biologie hépatique perturbée (transaminases)	375/564	66.5
Anticorps antinucléaires positifs	40/651	6.1
Facteur rhumatoïde positif	28/652	4.3
Augmentation des immunoglobulines	93/134	69.4

Tableau 12: Manifestations biologiques de MSA comparées aux données de la littérature

	Etude Masson (65 cas)	Etude de Gerfaud (57)	Etude japonaise (228 cas)	Etude canadienne (62 cas)	Etude italienne (76 cas)	Etude chinoise (104 cas)	Notre série (8 cas)
VS > 40mm	95	NC	96	100	96	96	75
Leucocyte \geq 10 000/mm ³	95	72	91	94	90	98	75
Granulocytose \geq 80%	90.1	NC	35	88	-	NC	75
Hémoglobine \leq 10g/dl	50	65	68	68	52	NC	50
Plaquettes > 400 000/mm ³	61.7	26	NC	62	-	NC	0
Albumine diminuée < 35 g/l	78.5	NC	80	85	-	NC	87.5
Anomalies hépatiques	50.8	47.4	71	76	75	62	87.5
Enzymes musculaires élevées	13.6	NC	NC	NC	-	NC	100
Elévation des Ig	58.3	NC	NC	NC	-	NC	12.5
Absence d'anticorps antinucléaires	98.4	NC	93	89	90	100	87.5
Absence de facteur rhumatoïde	98.4	100	92	94	95	95	100
Augmentation des taux du complément (C3, C4)	60	NC	40	NC	-	NC	25

NC: Non communiqué

IV. Diagnostic positif:

Malgré l'importance accordée au cours de ces dernières années à l'élévation de la ferritinémie, aucune manifestation, clinique ou biologique, ne s'avère réellement spécifique de la MSA. De ce fait, le diagnostic de MSA reste encore le plus souvent un diagnostic d'élimination.

Toutefois, grâce à une meilleure connaissance des manifestations cliniques de la maladie, les délais diagnostiques parfois très longs dans les premières observations publiées [3, 69, 75] sont vraisemblablement beaucoup plus courts actuellement.

Parmi les nombreux critères diagnostiques proposés [15, 68, 69, 75, 121], ceux de Yamaguchi et al. [121] publiés en 1992 appliqués à la population japonaise et crédités d'une sensibilité de 92 à 96 % et d'une spécificité de 92 % [121, 198] sont les plus utilisés (Tableau 13).

Cependant, la critique principale qui leur est faite concerne la nécessité d'exclure les maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques pouvant donner un ensemble clinique proche de celui de la MSA [15, 122] (Tableau 15).

Des critères plus récents (critères de Fautrel), prenant en compte l'effondrement de la ferritine glyquée et plus simples d'utilisation ont été publiés. Une étude toute récente a validé ces deux sets de critères, et a en outre proposé des critères de Yamaguchi modifié (qui tiennent compte de la ferritinémie et de la ferritine glyquée), qui permettent une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 % [141] (Tableau 14).

En 1987; Cush a proposé certains critères, qui ne sont pas validés en raison de leur manque de spécificité [75].

Tous les patients étudiés dans ce travail répondent parfaitement aux critères de Yamaguchi et al ainsi que Fautrel et al.

Nous allons voir ici quels sont les critères permettant d'en rendre le diagnostic plus aisé, voire plus précoce.

Critères diagnostiques:**Tableau 13: Critères diagnostiques de MSA selon Yamaguchi et al, Fautrel et al, et Cush [75, 121, 122].**

Yamaguchi et coll. ¹	Cush et coll. ²	Fautrel et coll. ³
Sensibilité 93,5-96,2% Spécificité 92,1%	Sensibilité 84%	Sensibilité 80,6% Spécificité 98,5%
Critères majeurs	Critères majeurs (2 points)	Critères majeurs
Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, ≥ 1 semaine	Fièvre quotidienne $> 39^{\circ}\text{C}$	Pics fébriles $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Arthralgies ≥ 2 semaines		Arthralgies
Eruption cutanée typique	Eruption cutanée évanescence	Erythème transitoire
Lc $\geq 10\,000/\text{mm}^3$, avec $\geq 80\%$ de PMN	Lc $> 12\,000/\text{mm}^3$ et VS > 40 mm/h	PMN $\geq 80\%$
	Absence d'ANA et de FR	
	Ankylose carpienne	
		Ferritine glycosylée $\leq 20\%$
		Maux de gorge
Critères mineurs	Critères mineurs (1 point)	Critères mineurs
Maux de gorge	Maux de gorge (prodromiques)	
Adénopathies significatives et/ou splénomégalie	Atteinte du système réticulo-endothélial ou perturbation des tests hépatiques	
Perturbation des tests hépatiques		
Absence d'ANA et de FR		
	Sérosité	
	Ankylose cervicale ou tarsienne	
	Début symptômes < 35 ans	
	Arthrite	
		Rash maculopapuleux
		Lc $\geq 10\,000/\text{mm}^3$
Critères d'exclusion		
Infections (sepsis, mononucléose, etc.)		
Néoplasies (lymphoma, etc.)		
Maladies systémiques (PR, LES, vasculites systémiques, etc.)		
Diagnostic	Diagnostic	Diagnostic
5 critères, dont au moins 2 majeurs et 0 critères d'exclusion	MSA probable: 10 points sur une observation de 12 semaines	4 critères majeurs, ou 3 critères majeurs et 2 mineurs
	MSA certaine: 10 points sur une observation de 6 mois	

Tableau 14: Performances des critères de classification de maladie de Still de l'adulte [141].

Critères	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude (%)
Fautrel	87,0	97,8	88,7	97,5	96,1
Yamaguchi	96,3	98,2	94,6	99,3	98,5
Yamaguchi + Ferritinémie $> N$	100	97,1	87,1	100	97,6
Yamaguchi + Ferritine glyquée $\leq 20\%$	98,2	98,6	93,0	99,6	98,5

V. Diagnostic différentiel:

Le diagnostic de MSA reste un diagnostic d'exclusion. Étant donné la grande hétérogénéité de la MSA, la liste des diagnostics différentiels possibles est longue [10, 13, 62]. On peut les regrouper en trois grandes catégories (Tableau 15) [5].

Infections:

De nombreuses maladies infectieuses peuvent en effet mimer de près une MSA, Ohta et Yamaguchi ont ainsi recommandé d'effectuer, en plus de l'enquête bactériologique usuelle comportant examen cytobactériologique urinaire, hémocultures, voire examen cytobactériologique des expectorations, des sérologies pour *Mycoplasma*, *Yersinia* et *Borrelia*, et pour différents virus: virus de la rubéole et des oreillons, de l'hépatite B, virus Coxsackie, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, virus influenza et parainfluenza, adénovirus et, si nécessaire VIH et HTLV1 [142]. Cette liste n'est probablement pas exhaustive et on pourrait certainement y rajouter la sérologie parvovirus B19 [15, 25]. Il ne paraît toutefois pas réaliste, comme cela ressort bien de l'analyse de la littérature, d'envisager la réalisation systématique de toutes ces sérologies lorsque le diagnostic de MSA est envisagé. Le rôle déclenchant éventuel que pourraient jouer certaines infections chez des patients ayant une authentique MSA vient compliquer encore le diagnostic [16, 22].

Néoplasies et hémopathies malignes:

Les lymphomes malins (hodgkiniens ou non) doivent être systématiquement évoqués, surtout en cas d'adénopathie fixe, indurée ou asymétrique. D'autres hémopathies malignes ont pu être décrites avec un tableau systémique [5]. De même, plusieurs cas de carcinomes épidermoïdes ou glandulaires (mammaires, bronchiques ou oto-rhino-laryngologiques) révélés par des manifestations systémiques ont été publiés [5, 77].

Pathologies inflammatoires ou auto-immunes:

En tête de liste, il faut citer les vascularites (notamment la périartérite noueuse) et les polymyosites [62].

Beaucoup d'autres causes de fièvres récurrentes ou de rhumatismes intermittents peuvent être évoquées, notamment le syndrome hyper-IgD et le tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) [77].

Tableau 15: Différents diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte et explorations complémentaires utiles pour les écarter [6, 7, 139]

	Maladies	Examens complémentaires
<i>Infections</i>		
Bactériennes	Septicémie à bactéries pyogènes Endocardite infectieuse Infections occultes biliaires, coliques ou urinaires, tuberculose Brucellose, yersiniose	Hémocultures, PCT ETT ± ETO TDM, coloscopie IGRAs, TDM Biopsies pour bactériologies et histologies Sérologies, PCR
Virales	VIH, hépatites virales, Parvovirus B19, Herpès virus, rougeole, rubéole	Sérologies, PCR
Parasitaires	Toxoplasmose, parasitoses abcédées	Sérologies, PCR
<i>Tumeurs malignes</i>		
Hématologiques	Lymphomes hodgkinien ou non hodgkinien Lymphadénopathie angio-immunoblastique Maladie de Castelman Syndromes myéloprolifératifs	Biopsie ganglionnaire Myélogramme, biopsie ostéoméduillaire TDM TEP-TDM
Cancers « solides »	Rein, côlon, etc. Syndromes paranéoplasiques	TDM, TEP-TDM
<i>Maladies systémiques</i>		
Maladies auto-immunes	Lupus érythémateux systémique Polymyosite, dermatomyosite Polyarthrite rhumatoïde Périartérite noueuse ou autres vascularites	Anticorps antinucléaires CPK, auto anticorps spécifiques, biopsies FR, ACPA, échographie ostéoarticulaire ANCA, artériographie/angioscanner, protéinurie
Syndromes auto-inflammatoires	Syndromes auto-inflammatoires héréditaires : fièvre méditerranéenne familiale ; déficit en mévalonate kinase ; TRAP (TNF receptor-associated periodic syndrome) ; CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes)	Histoire familiale et ; séquençage du gène MEFV ; acide mévalonique urinaire, séquençage du gène MVK ; séquençage du gène TNFRSF1A ; séquençage du gène CIASI (NLRP3) Biopsie cutanée
Autres	Dermatose neutrophilique, Syndrome de Sweet Arthrite post-streptococcique Arthrite réactionnelle Sarcoidose Syndrome de Schnitzler Maladie de Kikuchi-Fujimoto DRESS syndrome	ASLO Pas de fièvre, érythème noueux ECA, biopsie (granulome) Gammopathie monoclonale Biopsie ganglionnaire Hyperéosinophilie, enquête médicamenteuse

ACPA : anticorps antipeptides citrullinés (*anti-citrullinated antibody*) ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) ; ASLO : *anti-streptolysin O antibody* ; CPK, créatine phosphokinase ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; ETO : échographie cardiaque transoesophagienne ; ETT : échographie cardiaque transthoracique ; FR : facteur rhumatoïde ; IGRAs : interféron gamma release assays ; MEFV : Mediterranean Fever Virus ; MVK : mevalonate kinase ; PCR : *polymerase chain reaction* ; PCT : procalcitonine ; TEP : tomographie par émission de positrons ; TDM : tomodensitométrie ; TNFRSF1A : *tumor necrosis factor receptor super family member 1A*.

VI. Formes cliniques

A-MSA et grossesse

Les signes cliniques de la maladie de Still ne sont pas modifiés pendant la grossesse. De même, la grossesse ne semble pas influencer l'apparition ou les poussées de la maladie [143, 144].

B-MSA et personnes âgées

Plusieurs articles font état de maladie de Still chez des personnes âgées [145, 146]. Les signes cliniques de la maladie ne sont pas modifiés. En revanche, le diagnostic est souvent posé avec retard du fait de la rareté de cette maladie chez les personnes âgées. Le traitement repose sur les mêmes moyens que chez le sujet jeune.

VII. EVOLUTION:

Comme nous l'avons déjà cité, la maladie de Still de l'adulte peut se présenter sous une grande variété de formes cliniques, allant d'une fièvre isolée prolongée jusqu'à mimer une pathologie néoplasique. Le diagnostic en est donc complexe, parfois tardif. Son évolution est également variable, le tableau clinique pouvant être dominé par les signes systémiques ou alors par les signes articulaires [21]. Les auteurs s'accordent pour décrire trois grandes formes évolutives à la MSA:

- **La forme monocyclique:** ces formes évoluent d'un seul et unique tenant; à la fois systémique et articulaire, leur durée est fixée de façon arbitraire à moins de un an [13, 15, 75,147].

Suivant les séries, 19 à 34 % des patients présentent cette évolution [10, 13, 63, 70].

Toutefois, avant de pouvoir parler de forme monocyclique, il est nécessaire d'avoir un recul évolutif suffisant car une nouvelle poussée de la maladie survient parfois des mois, voire des années après une rémission initiale [15].

Dans notre série; 4 patients ont fait un seul épisode de MSA avec un recul évolutif dépassant 2 ans.

- **La forme intermittente:** consiste en des successions de crises articulaires et/ou systémiques avec un intervalle de rémission libre entre les crises.

La fréquence de ces crises est très variable pouvant aller de plusieurs par an à des crises espacées de plusieurs années. Les périodes de rémission, parfois sans aucun traitement, peuvent être très prolongées et dépasser 10 ans dans certaines observations [15, 148].

La sévérité des poussées est imprévisible mais l'absence de retard diagnostique permet en général un contrôle plus rapide des manifestations de la maladie [76, 148]. Un facteur déclenchant infectieux est souvent incriminé à l'origine des poussées de la maladie, mais les arguments invoqués sont souvent anecdotiques [15]. Plusieurs observations de poussée ou d'apparition de la maladie pendant la grossesse ou le post-partum ont été rapportées, parfois après une première grossesse normale [15, 148-150]. Cependant, une étude cas témoins innocente la grossesse comme facteur déclenchant de la maladie [19].

Chez les patientes ayant une MSA, il semble toutefois raisonnable de recommander d'attendre une rémission de la maladie avant de débiter une grossesse.

Les manifestations cliniques au moment des rechutes ne sont pas toujours identiques à celles de la crise précédente [14, 70].

La rechute est parfois annoncée par un mal de gorge fébrile, faisant parfois porter à tort le diagnostic d'infection des voies aériennes supérieures [13]. Cette évolution est retrouvée chez 10 à 41 % des patients [10, 13, 63].

Dans notre série; 3 patients ont présenté cette évolution.

- **La forme permanente ou maladie chronique:** encore appelée **forme articulaire chronique**; la polyarthrite évolue pour son propre compte et les autres signes systémiques se greffent occasionnellement.

C'est dans ces formes articulaires chroniques que peuvent apparaître des destructions articulaires, particulièrement aux hanches, aux genoux et aux épaules, nécessitant le recours non exceptionnel à la chirurgie prothétique [13, 68, 74, 75, 79].

Les lésions fréquemment observées aux poignets dans cette forme chronique sont très caractéristiques de la MSA et rarement rencontrées dans d'autres rhumatismes inflammatoires [69].

Les anomalies, qui apparaissent après un ou deux ans d'évolution de la maladie, sont caractérisées par une atteinte des articulations carpo-métacarpiennes et intercarpiennes, prédominant autour du grand os et évoluant souvent vers une ankylose généralement non érosive [2, 3, 69, 75, 148]. Cette ankylose s'accompagne habituellement d'une disparition des douleurs du poignet alors que la perte de fonction est le plus souvent modérée.

Une fusion des os du tarse a aussi été rapportée dans la MSA [69, 151], mais elle semble être beaucoup moins spécifique [152].

L'atteinte des interphalangiennes distales des mains est souvent érosive et peut ressembler à des nodosités d'Heberden [2, 76, 148, 153].

C'est dans cette forme d'évolution articulaire chronique que le pronostic fonctionnel peut être compromis.

Toutefois, une étude cas témoins montre que l'incapacité fonctionnelle qui résulte de la MSA est moins sévère que celle observée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde [154].

Cette forme intéresse 35 à 67 % des patients selon les séries [21, 128].

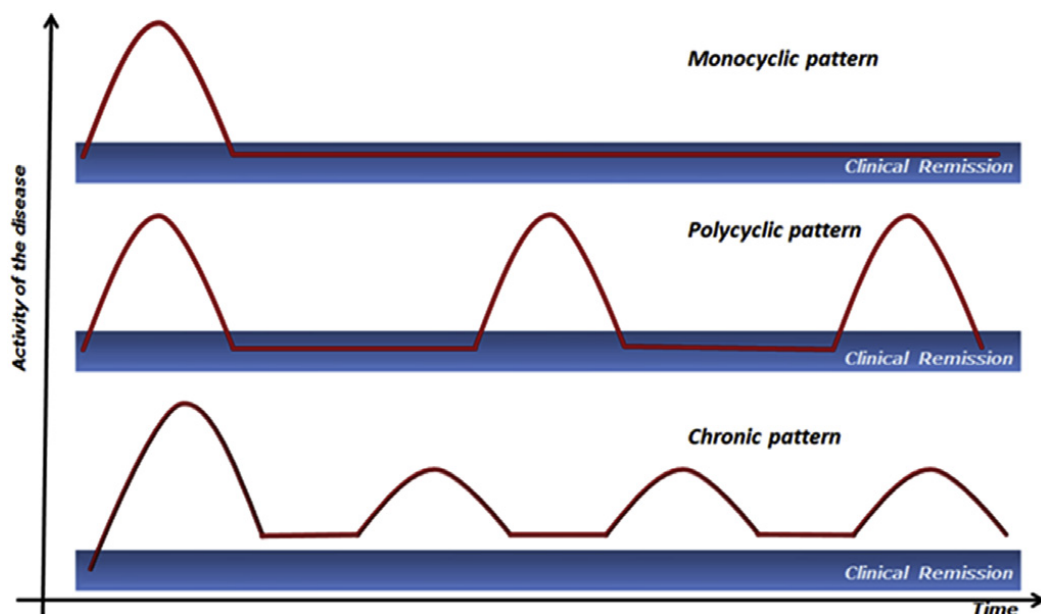


Figure 16: Principaux types d'évolution de la maladie de Still de l'adulte [199].

- i: forme monocyclique.
- ii: forme polycyclique.
- iii: forme chronique.

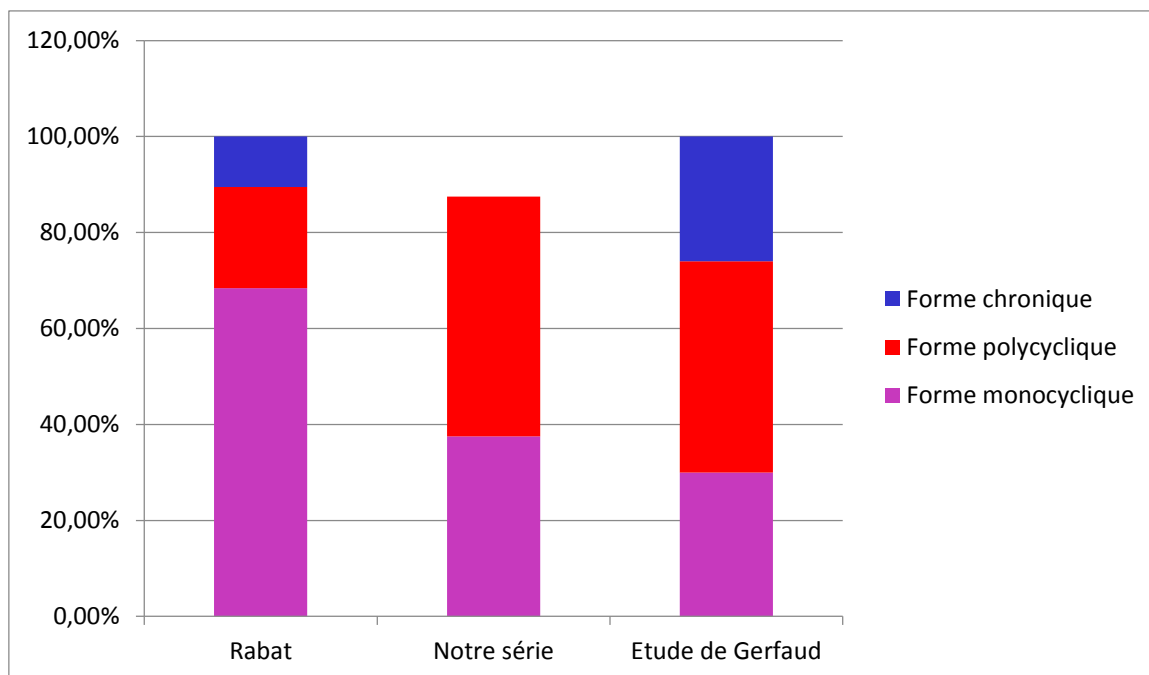


Figure 17: Formes évolutives des patients de notre série comparées à celles d'autres études.

Les travaux fondamentaux, les séries cliniques et les études qui ont montré l'efficacité des inhibiteurs des voies de l'IL-1 et de l'IL-6 apportent des arguments permettant d'individualiser deux phénotypes de la MSA pour lesquels l'évolution et la démarche thérapeutique pourraient être significativement différents [155]:

- une forme systémique, regroupant les anciennes MSA monocycliques et polycycliques. Elle est caractérisée par une fièvre élevée et une symptomatologie riche; les complications systémiques sont ici plus fréquentes en lien avec une activation macrophagique majeure sous dépendance d'un déséquilibre cytokinique en faveur de concentrations d'IL-1 beta, d'IL-18 et d'IFN-gamma très élevées [155]
- une forme articulaire chronique, qui semble plus fréquente chez les femmes. Celle-ci est initialement associée à la présence d'arthrites pouvant être destructrices. L'activation macrophagique semble moindre mais les PNN ont un rôle important en réaction à un déséquilibre cytokinique en faveur de concentrations d'IL-6, de TNF-alpha et d'IL-17 élevées [155].

Tableau 16: Phénotypes physiopathologiques et cliniques en fonction des formes évolutives de la MSA [7, 8, 46, 75, 79, 155, 156–160].

	MSA systémique	MSA articulaire chronique
<i>Données cliniques</i>		
Répartition	60%	40%
Sex-ratio H/F	1	<1 (femmes ++)
Présentation initiale ^a	Bruyante Fièvre constante et élevée > 39,5°C Sérites Cytolyse hépatique	Indolente Fièvre parfois absente Arthrites Érosions articulaires
Complications systémiques	40%	20%
SALH	17%	7%
<i>Données biologiques</i>		
Profil cytokinique dominant	IL-1 β , IL-18, ferritine IFN- γ \nearrow \nearrow \nearrow	IL-6, TNF α , IL-17 IFN- γ \nearrow
Défaut de cytotoxicité (NK et TCD8)	+++	+
<i>Traitements spécifiques</i>		
Cibles thérapeutiques efficaces	Anti-IL-1 Anti-IL-6	Anti-IL-6, Anti-IL-1 Anti-TNF α
Perspectives thérapeutiques	Anti-IL-18 ? Anti-IFN- γ ?	Anti-IL-17 ?

^a Caractéristiques clinico-biologiques qui, présentes au diagnostic, ont été statistiquement associées à l'un ou l'autre phénotype.

VIII. Pronostic:

Il est avant tout fonctionnel, essentiellement articulaire. Celui-ci semble moins bon dans les formes articulaires chroniques où des destructions articulaires peuvent survenir, mais il est en général meilleur que celui de maladies auto-immunes telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde [13, 63, 161]. Toutefois, environ la moitié des patients reçoit encore un traitement 10 ans après le diagnostic (la moitié un traitement dit « de fond » et un tiers une corticothérapie à faible dose) [161].

Le pronostic vital peut parfois être engagé. Fin 2006, une quarantaine de cas fatals étaient ainsi rapportés dans la littérature. La MSA peut être directement responsable du décès du patient, particulièrement dans les formes compliquées de cytolysse hépatique majeure, de SDRA, de CIVD et/ou d'hémophagocytose [68, 70, 162]. Les autres causes de décès sont des infections liées à un traitement immunosuppresseur prolongé [68], une toxicité médicamenteuse aiguë [162] ou une amylose [70].

IX. Complications:

A- Complications articulaires

1) Complications propres à la maladie

Contrairement aux premières descriptions, on sait désormais que la MSA peut engager le pronostic fonctionnel articulaire. En effet, plusieurs études ont montré qu'un tiers des patients évolue vers des destructions articulaires [147]. Sur les 18 patients suivis par Cabane et al. 9 ont eu des destructions articulaires [74].

Comme nous l'avons vu précédemment, toutes les articulations peuvent être touchées mais pour certains auteurs l'atteinte du carpe (et particulièrement du grand os) et des articulations carpo-métacarpiennes est plus spécifique de la maladie [10]. L'atteinte articulaire peut donc évoluer vers l'ankylose ce qui entraîne un handicap fonctionnel et psychologique. Il semble cependant que les lésions soient moins sévères que lors du lupus érythémateux disséminé ou de la polyarthrite rhumatoïde [163]. Selon Cush et al. [164], ce sont surtout les formes avec atteinte articulaire chronique qui engagent le pronostic fonctionnel. Selon Masson et al, la survenue dans les 6 premiers mois d'une polyarthrite ou d'une atteinte rhizomélique est un élément prédictif d'une évolution chronique articulaire [165]. Enfin, un cas d'hypercalcémie liée possiblement à une atteinte polyarticulaire sévère est décrit par Wouters et al.

Dans notre série; aucun des patients n'a eu de destruction articulaire.

2) Complications de la corticothérapie

La corticothérapie, employée pour traiter les patients est, elle aussi classiquement la cause de complications à type d'ostéoporose (retrouvée chez 3 de nos patients) et d'ostéonécrose.

B- Complications hématologiques

Des formes systémiques graves de la MSA peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Il s'agit exceptionnellement de :

1) Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)

La CIVD est plus fréquente dans la forme juvénile de la maladie [166]. Probablement d'origine multifactorielle, il semble cependant que les médicaments (notamment salicylés et indométacine) jouent un rôle important [161]. Les CIVD peuvent également se voir dans les atteintes hépatiques sévères.

2) Syndrome d'hémophagocytose

Le syndrome d'hémophagocytose traduit une activation des macrophages de façon inappropriée. Il est moins fréquent dans la forme adulte que dans la forme juvénile. Son issue peut être fatale [167, 168]. Il faut le suspecter devant l'apparition d'une pancytopénie (avec une thrombopénie précoce), une chute du fibrinogène et une diminution de la VS. L'hypertiglycémie, la cytolyse hépatique, l'hyperferritinémie majeure (> 3 000 ng/ml) [168] et l'augmentation des LDH sont des signes quasi-constants [74, 122]. Le myélogramme montre la présence d'histiocytes matures, bien différenciés et sans anomalie cytosolique, phagocytant les cellules sanguines (hématies et plaquettes en particulier mais aussi polynucléaires, lymphocytes et érythroblastes), et ce dans une moelle normo ou hypercellulaire. Ces macrophages sont difficiles à repérer et sont souvent en périphérie des étalements. Ils représentent environ 5% des éléments médullaires [19]. Les facteurs déclenchant incriminés sont divers : l'aspirine, parfois l'indométacine, les sels d'or, les infections virales (EBV, virus varicelle zona, herpès, coxsackie B) ou la MSA elle-même [165].

Comme c'était le cas chez un patient de notre étude qui a fait un syndrome d'activation macrophagique précédé d'une infection à EBV.

Une équipe japonaise a récemment rapporté deux cas de syndrome d'hémophagocytose, l'un associé à une MSA, l'autre à une infection herpétique. D'après elle, les cytokines (et plus particulièrement l'interleukine 6) joueraient un rôle dans la survenue de l'hémophagocytose et par conséquent dans l'élévation massive de la ferritine. Le pronostic du syndrome d'hémophagocytose est péjoratif : entre 30 et 45% de décès [2].

Le patient de notre série (12.5%) ayant présenté un SAM avait décédé.

D'après Masson et al. [161], sa survenue serait maximale dans les premiers mois de la maladie.

3) Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

C'est une complication rare : 3 cas seulement ont été décrits dans la littérature dont un à l'issue fatale [62, 73]. Le syndrome associe une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et parfois une insuffisance rénale. Cliniquement, on retrouve des signes neurologiques labiles et parfois de la fièvre. Le mécanisme du PTT est encore mal connu. Certains auteurs pensent qu'il existe une diminution de synthèse de PG2 expliquant une hyperagrégation plaquettaire par son mécanisme d'action aggraverait cette diminution de synthèse.

4) Etat de choc

Trois articles relatent l'apparition d'un état de choc chez des patients atteints de MSA [113, 123] dont une à l'issue fatale. Dans les deux autres cas, une dose de charge de corticoïdes a permis une amélioration.

C- Complications rénales : l'amylose

L'amylose est une complication rare de la MSA [119, 165, 166]. Elle survient de 18 mois à 35 ans après le début de la maladie. Son diagnostic se fait par biopsie rénale, rectal ou de la graisse sous-cutanée abdominale. Touchant le rein, elle se traduit par un syndrome néphrotique et évolue souvent vers l'insuffisance rénale et l'hémodialyse. La forme digestive se manifeste par des diarrhées motrices, un syndrome de malabsorption et peut se compliquer de perforation digestive. Cette complication incite certains auteurs à prescrire de la colchicine.

D- Complications hépatiques

De rares cas d'insuffisance hépato-cellulaire sont décrits dans la littérature. Reginato et al rapportent un cas après un traitement par indométacine. Baker et al décrivent deux atteintes hépatiques sévères ayant entraîné une insuffisance rénale et un syndrome de détresse respiratoire aiguë [169]. Une greffe de foie a été nécessaire chez un patient [63]. L'insuffisance hépatique peut également s'accompagner d'une CIVD.

E- Complications iatrogènes

Le traitement immunosuppresseur et les corticoïdes employés dans la MSA peuvent entraîner des complications infectieuses. Michel et al. Relatent deux formes infectieuses sévères : une légionellose et une nocardiose cérébrale [170]. Comme c'est le cas chez une (sous corticoïdes et méthotrexate) de nos patients ayant fait une bronchite sévère nécessitant l'arrêt du méthotrexate.

X- Traitement

L'hétérogénéité de la MSA et son évolution imprévisible expliquent les difficultés rencontrées pour l'élaboration de recommandations thérapeutiques. De plus, la rareté de la maladie rend peu réaliste la réalisation d'essais thérapeutiques contrôlés.

Les indications thérapeutiques restent donc largement empiriques, fondées sur l'analyse des observations rapportées et sur les analogies avec le traitement des grands rhumatismes inflammatoires [171].

1) Première ligne thérapeutique:

a. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Les AINS méritent d'être essayés en première intention dans les formes de sévérité modérée; comme c'était le cas chez 2 patients de notre série.

Mais l'analyse de la littérature [15] montre qu'ils ne sont suffisants que dans environ 20 % des cas seulement. Il semble raisonnable de maintenir si possible ce traitement au moins 2 semaines avant de conclure à un échec [68, 148].

La prescription d'indométacine chez 2 patients de notre série n'a démontré aucune amélioration ce qui explique son remplacement par des corticoïdes.

Selon Ohta et al; 25% des patients sensibles aux AINS ne font pas de poussées après l'arrêt du traitement [62].

L'acide acétylsalicylique a été fréquemment prescrit en première intention dans les premières observations publiées [2, 3, 13, 68, 148] probablement par analogie avec le traitement des formes systémiques des arthrites juvéniles idiopathiques. L'aspirine doit être prescrite à très fortes doses, en 4 à 6 prises réparties sur le nyctémère [3]. Il est conseillé d'augmenter la posologie jusqu'à la dose tolérable la

plus élevée possible, habituellement comprise entre 90 et 130 mg/kg/24h, et de s'aider du dosage de la salicylémie. L'utilisation des autres AINS est certainement plus facile et doit être préférée.

Aucun AINS ne semble avoir une quelconque supériorité, mais l'indométacine est fréquemment prescrite; à des doses variant entre 150 et 250 mg/24h [3, 74–76, 79].

Dans l'étude de Masson et al; l'aspirine a en effet été inefficace chez 26 malades sur 26 [76], alors que l'indométacine l'était 8 fois sur 33 en monothérapie [76].

Sur les 13 patients (traités par aspirine) suivis par Cush et al; 4 ont été améliorés [75].

Bien qu'un antagonisme soit possible, l'association d'aspirine et d'un autre AINS a souvent été proposée [75, 198]. Même si la présence avant tout traitement d'une cytolysé hépatique, lorsqu'elle est modeste, ne contre-indique pas l'utilisation d'un traitement par AINS, qui peut même la faire disparaître, il faut rappeler la sévérité potentielle de l'hépatopathie propre à la MSA qui peut être aggravée par un traitement AINS, ce qui justifie une surveillance rigoureuse des fonctions hépatiques sous traitement [154].

Dans plusieurs études, les AINS ont le plus souvent échoué à contrôler les symptômes de la MSA et un grand pourcentage de patients ont présenté des effets indésirables liés à ce traitement [8, 172], en d'autres termes; la balance bénéfique/risque des AINS en traitement de première ligne des MSA n'est pas favorable [7]. La raison pour laquelle; on assiste récemment à une utilisation temporaire des AINS (surtout l'indométacine à la dose de 150–250 mg/jour) afin de calmer les symptômes à l'étape diagnostique et qui seront rapidement relayés par une corticothérapie, une fois le diagnostic de MSA est établi [7, 66, 67].

b. La corticothérapie :

Dans l'ensemble, elle est nécessaire, initialement ou au cours de l'évolution, chez environ 77 % des patients [15, 171]. Les posologies utilisées sont extrêmement variables, souvent comprises entre 0,5 et 1 mg/kg/24h [10, 13, 62, 75, 76, 79]. Dans certaines observations, une posologie de 2 voire 3 mg/kg/j, ou des bolus intraveineux (habituellement 1 g de méthylprednisolone 2 à 3 jours de suite) ont été nécessaires pour permettre le contrôle des manifestations systémiques et en cas de SAM [10, 15, 68, 76, 79, 173, 174]. La prednisone est la plus souvent prescrite mais, à posologie équivalente, la dexaméthasone est peut-être plus efficace [175].

L'efficacité de la corticothérapie sur la fièvre et sur les autres manifestations systémiques ainsi que sur l'atteinte articulaire est en général spectaculaire (les corticoïdes sont efficaces dans 76% à 95% des cas [76]) mais n'empêche pas la progression des lésions articulaires destructrices [15, 173].

Comme il a été noté dans différentes études [9, 173]; des doses élevées de corticoïdes semblent être plus efficaces dans le contrôle de la maladie (patients traités par prednisone à une dose ≥ 40 mg, ont montré rapidement une résolution des symptômes avec moins de rechutes, par rapport à ceux ayant reçus une dose faible).

Il est difficile d'édicter des règles concernant la durée et les modalités de diminution de la posologie de la corticothérapie. La posologie initiale, la durée et la décroissance de la corticothérapie sont essentiellement fonction de la réponse au traitement et de la sévérité des manifestations de la maladie. De manière générale, on peut néanmoins recommander de maintenir la posologie initiale pendant 4 à 6 semaines, puis de diminuer la corticothérapie de façon progressive pour atteindre la posologie de 15 à 20 mg/24h. La décroissance ultérieure devra être plus prudente en raison du risque de rebond de la maladie [7, 173]. L'idéal est bien entendu d'essayer de limiter au maximum la durée de la corticothérapie en raison de ses nombreux

effets secondaires ; malheureusement, la moitié des patients reçoit encore une corticothérapie, même si elle est à faible dose, 10 ans après le début de la maladie [161].

Cependant; une corticodépendance peut survenir chez environ 45 % des patients [7, 173]. En 2010, à partir de l'étude de Franchini; il a été remarqué que la splénomégalie, le faible taux de ferritine glycosylée et le jeune âge du début de la maladie constituent des facteurs qui peuvent prédire une corticodépendance et donc suggérer l'adjonction précoce d'un agent à épargne cortisonique [172].

Dans l'étude rétrospective publiée par Gerfaud-Valentin en 2014; une corticothérapie seule a été suffisante chez 16 patients sur 57 [8].

En 2011, une étude a été réalisée à Rabat à propos de 19 patients atteints de MSA; 13 ont été traités par corticoïdes seuls [176].

5 patients de notre étude ont reçu des corticoïdes en première intention et en deuxième intention (après AINS) chez 2 patients. Une amélioration clinico-biologique sous corticoïdes seuls (sans avoir recours au méthotrexate) a été rapporté chez 3 patients.

On a retrouvé chez 3 patients une ostéoporose pour laquelle ils ont été mis sous traitement à base de biphosphonates et vitamine D.

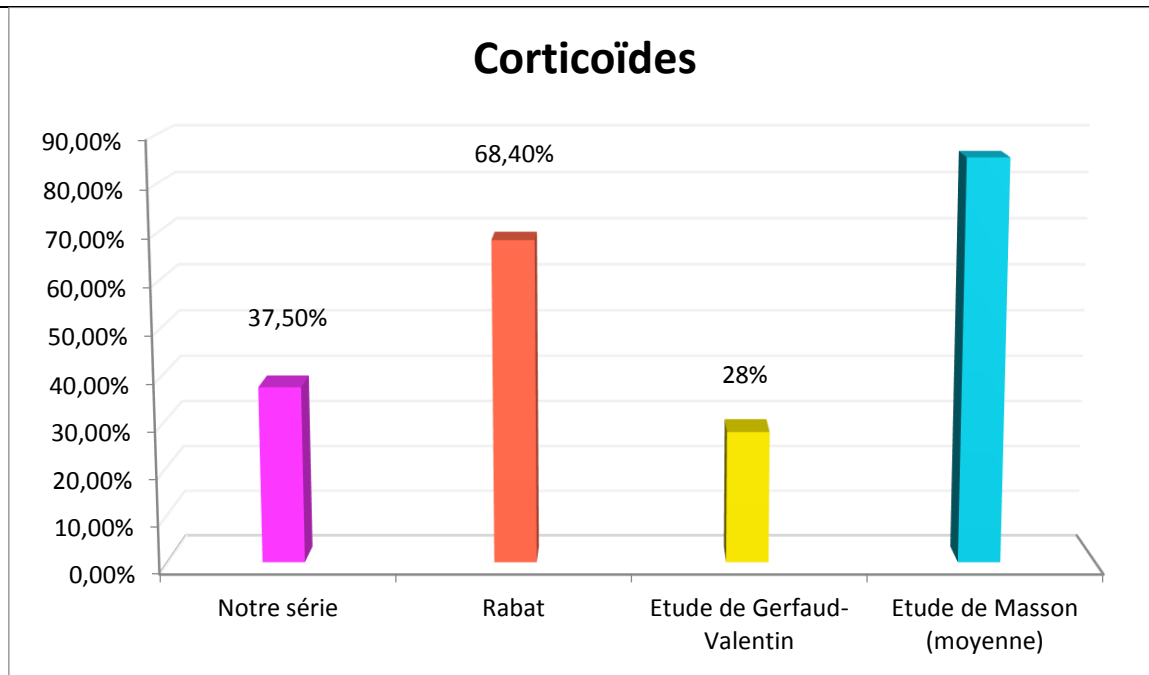


Figure 18: Rémission de la MSA sous corticoïdes seuls

2) Deuxième ligne thérapeutique:

Lorsque la maladie reste mal contrôlée malgré la corticothérapie ou qu'il existe une corticodépendance, il est nécessaire d'envisager un traitement "de fond"

a. Le méthotrexate:

En 1999; Fautrel et al [179] ont publié une étude rétrospective concernant 26 patients souffrant de MSA, qui a démontré le rôle bénéfique du méthotrexate comme traitement de deuxième intention en cas de cortico-dépendance et pour épargne cortisonique.

C'est le traitement de fond le plus utilisé dans la MSA car, même en l'absence d'essai contrôlé, de nombreuses observations attestent de son intérêt pour le contrôle tant des manifestations systémiques qu'articulaires et pour son rôle dans l'épargne cortisonique [15, 177-179, 180, 181].

Comme dans la polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate est prescrit de façon hebdomadaire à des doses variant entre 7,5 et 15 mg, mais des posologies plus élevées sont parfois nécessaires [15, 178].

Le méthotrexate est habituellement efficace en 4 à 6 semaines et environ 70 % des patients semblent répondre au traitement [177, 178].

Malgré tout, il n'est pas certain que le méthotrexate puisse prévenir l'apparition, ou empêcher l'évolution des lésions articulaires destructrices.

Comme pour l'utilisation des AINS, la prescription de méthotrexate justifie une surveillance particulièrement rigoureuse des fonctions hépatiques [177, 178, 181]. De même la présence d'une hypoalbuminémie, fréquente dans la MSA, peut s'accompagner d'une augmentation de la fraction libre du méthotrexate et d'une toxicité accrue [182].

Dans la série de Gerfaud; 20 patients (35 %) sur 57 ont favorablement répondu à l'association: corticoïdes + méthotrexate, et un seul patient de la même série avait bénéficié d'une rémission sous méthotrexate seul [8].

Dans la série de Rabat; 2 patients sur 19 se sont améliorés par l'association corticoïdes, méthotrexate [176].

Dans notre série, le méthotrexate a été efficace chez 4 de nos patients (tout en gardant la corticothérapie) en raison de la corticodépendance ou corticorésistance.

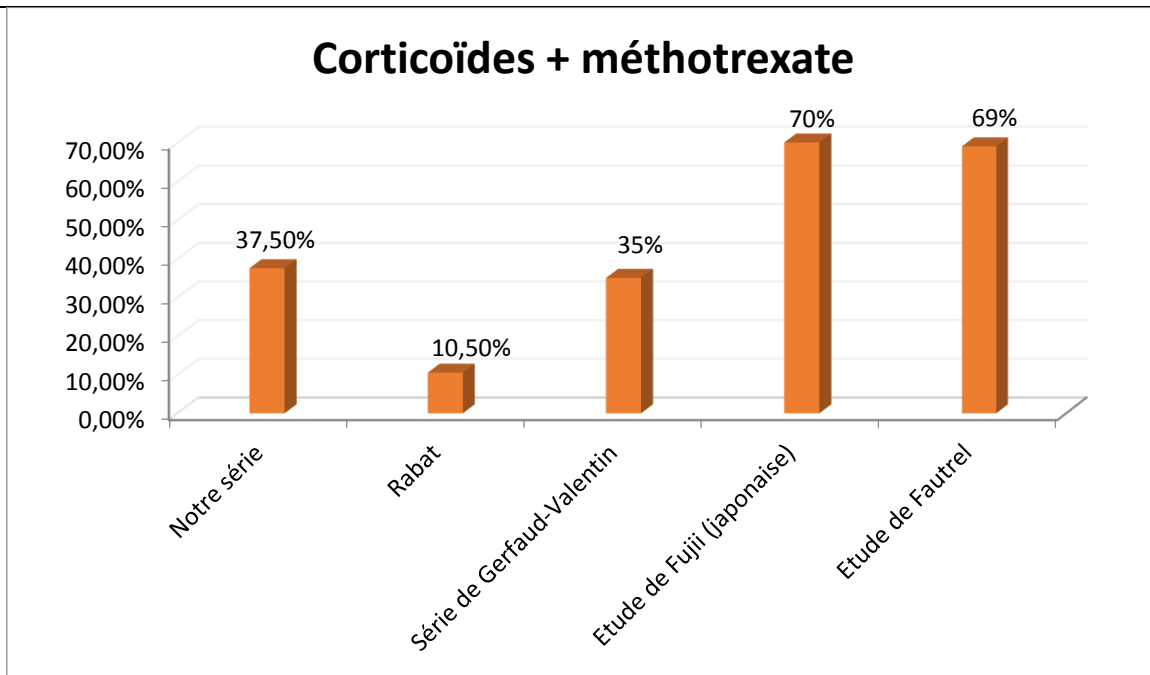


Figure 19: Rémission de la MSA sous corticoïdes + méthotrexate

b. Autres traitements de fond dits « conventionnels »

La place des autres traitements “de fond” n’est pas précisée, mais ces thérapeutiques pourraient s’avérer utiles principalement dans les formes articulaires chroniques. Toutes les thérapeutiques utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde ont été essayées dans la MSA, mais il est impossible de se faire une opinion objective sur leur efficacité car ils n’ont le plus souvent été prescrits que chez un petit nombre de patients [154]. Il s’agit:

- Des sels d’or: Ils ont parfois été essayés par voie intramusculaire ou per os dans la MSA avec une efficacité modeste de l’ordre de 40% [70]. Les réactions aux sels d’or au cours de la MSA peuvent être graves et imprévisibles (aplasie médullaire, CIVD, SDRA, cytolyse hépatique, syndrome hémophagocytaire) [70]. La maladie de Still est d’ailleurs; dans le Vidal 2007, une contre-indication formelle à l’utilisation des sels d’or.
- L’hydroxychloroquine a été largement utilisée, de même que la D-pénicillamine, la tiopronine [21].

- La sulfasalazine : elle semble moins efficace et plus toxique dans la MSA [21].
- Les immunosuppresseurs, à savoir le cyclophosphamide, l'azathioprine, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine. Avant l'apparition des biothérapies, ces traitements étaient employés dans les formes réfractaires de la maladie, notamment la ciclosporine en cas d'hémophagocytose ou de CIVD [21].
- La colchicine: Elle est parfois utilisée par certains du fait du risque d'amylose secondaire dans la MSA [97].

Mais le traitement d'épargne cortisonique le plus couramment utilisé reste le méthotrexate.

c. Les immunoglobulines intraveineuses:

Ont été utilisées chez quelques patients [10, 15, 154]. Dans deux études ouvertes non randomisées, les Ig IV en cure mensuelle à la dose de 2 g/kg administrée en 2 à 5 jours ont paru efficaces et peu toxiques, permettant d'obtenir une rémission, parfois prolongée, après l'arrêt de tout traitement, chez 8 patients sur 14 [21, 154]. Comme dans leurs autres indications, l'utilisation des Ig IV peut être responsable d'effets secondaires tels qu'une insuffisance rénale [154] ou une méningite aseptique récidivante.

Dans l'étude de Gerfaud-Valentin; deux patients sur 57 ont fait une rémission sous Ig IV [8].

3) Les biothérapies (ou traitement de la MSA réfractaire):

Un orage cytokinique marque, comme nous l'avons écrit, les poussées de la MSA. De ce fait, les biothérapies capables de neutraliser spécifiquement certaines de ces cytokines ont aussi été essayées dans la MSA. Il n'existe pas d'études contrôlées

et le faible nombre de patients traités à ce jour ne permet pas de conclure à une efficacité certaine de ces traitements. Elles peuvent toutefois être un recours en cas de forme grave et de forme réfractaire (l'absence de réponse clinique aux traitements de première et deuxième lignes permet d'identifier des patients atteints de MSA réfractaire, bien qu'une définition validée soit toujours absente) [183].

❖ Les anti-TNF- α :

Les anti-TNF- α sont les premiers bDMARD (DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug) à avoir été utilisés dans le traitement de la MSA [171].

- L'infliximab (Rémicade®): a été utilisé à des doses de 3 à 5 mg/kg par voie intraveineuse en calquant le rythme des perfusions sur celui proposé dans la PR. Les patients traités avaient une maladie très corticodépendante ou un échec des traitements immunosuppresseurs conventionnels [162].

L'étude de Fautrel et al. [162] tempère l'enthousiasme suscité par l'efficacité spectaculaire de cette thérapeutique chez les premiers cas rapportés [162]. En effet, sur 15 patients atteints de MSA à forme essentiellement articulaire, traités par infliximab, seul 4 obtenaient une réponse complète, 9 une réponse partielle et 2 patients étaient en échec.

Au début des années 2000, trois cohortes restreintes de patients cortico-résistants et/ou réfractaires aux csDMARD ont révélé l'efficacité de l'infliximab dans la MSA [155]. Les symptômes systémiques et articulaires ont été améliorés ainsi que les marqueurs biologiques de l'inflammation. Ce traitement a permis aussi une épargne cortisonique [155].

- L'éta nercept (Enbrel®): à la dose classique de 25 mg; 2 fois par semaine par voie sous-cutanée.

Dans l'étude rétrospective de Fautrel et al, 10 patients atteints de MSA réfractaire ont été traités par éta nercept [162]. Un seul a été mis en

rémission complète, 7 ont eu une réponse partielle et 2 patients ont présenté un échec au traitement.

- L'adalimumab (Humira®) a été prescrit, chez un patient déjà traité par les 2 autres anti-TNF- α et n'a pas été efficace [162].

Dans l'étude rétrospective de Gerfaud-Valentin à propos de 57 cas, les anti-TNF- α ont été prescrit 17 fois, dans 8 cas (47 %); ils ont réussi à contrôler la maladie: infliximab (n=4/8), etanercept (n=3/8) et adalimumab (n=1/8) [8].

Le peu de données concernant l'éтанercept et l'adalimumab, font de l'infliximab la molécule de référence si une indication de traitement par anti-TNF- α est retenue [155].

❖ Inhibiteur de l'interleukine-1:

Junge et al ont procédé à une revue exhaustive d'un nombre important de rapports de cas isolés et de séries de cas ainsi que de cohortes nationales ayant décrit les effets de l'anakinra dans la MSA et ont également analysé quelques publications portant sur l'utilisation du riloncept ou du canakinumab dans cette maladie [184]. Le riloncept a permis d'obtenir une rémission au moins partielle dans les 11 cas de MSA réfractaire, parmi lesquels certains étaient en échec d'anakinra.

Le canakinumab a montré une bonne efficacité, malgré le faible nombre de cas, avec des taux de rémission complète ou partielle de respectivement 70 et 20 % [184]. Une étude clinique randomisée et contrôlée est en cours et pourrait apporter des informations intéressantes concernant l'efficacité du canakinumab dans la MSA. L'anakinra a permis d'obtenir une rémission complète ou partielle dans respectivement 73 et 18 % des cas. Ce traitement s'est avéré efficace sur les symptômes articulaires et systémiques, avec un contrôle plus rapide et complet des manifestations extra-articulaires mais s'accompagnant parfois d'une persistance de l'arthrite.

Par ailleurs, la décroissance puis l'arrêt de la corticothérapie ont été rendus possibles chez plus de la moitié des patients atteints de MSA et traités par anakinra [184]. La première étude clinique randomisée publiée évaluant l'efficacité d'un bDMARD dans la MSA cortico-dépendante a comparé l'effet de l'anakinra par rapport aux csDMARD chez 22 patients [185]. La rémission clinique a été obtenue à 24 semaines chez 6 patients sur 12 traités par anakinra et 2 patients sur 10 sous csDMARD.

Dans une étude grecque réalisée par Laskari et al, 25 patients traités précocement par Anakinra dont 21 patients (84 %) ont atteint la rémission complète au cours de 15 mois de suivi médian [200].

❖ Inhibiteur de l'interleukine-6 :

Le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6, a prouvé son efficacité au cours d'une étude clinique randomisée contrôlée menée chez des patients atteints de FS-AJI et résistants aux AINS et aux corticoïdes [186]. La MSA n'a fait l'objet d'aucun essai clinique testant le tocilizumab mais de nombreux rapports de cas et études rétrospectives ont été publiés et récemment évalués [201], dont la plus part ont insisté sur l'efficacité du Tocilizumab au cours des MSA articulaires chroniques réfractaires [155].

Dans une revue systématique publiée en mars 2018 à propos de l'efficacité du Tocilizumab [171], le taux global de rémission était estimé à 85,4 %. Les manifestations cliniques et biologiques de la MSA ont été correctement contrôlées par le tocilizumab qui a montré un véritable effet d'épargne cortisonique. À l'exception de quelques cas de SAM de cause inconnue, les résultats ont confirmé le bon profil d'innocuité du tocilizumab.

Enfin, les inhibiteurs de l'IL-6 se sont avérés bénéfiques chez les patients résistants aux autres bDMARD.

La série la plus importante a été publiée par le réseau du Club rhumatismes et inflammation (CRI) avec 14 patients souffrant de MSA réfractaires à plusieurs lignes de traitement (dont l'anakinra pour plusieurs d'entre eux): une bonne réponse a été observée chez neuf patients (64 %) et une rémission chez huit (57 %) [187]. Le Tocilizumab a été utilisé chez ces patients à la dose de 5-8 mg/kg tous les 2-4 semaines [187-190].

Le Tocilizumab est commercialisé au Maroc, sous le nom de (Actemra®), avec pour; principale indication la polyarthrite rhumatoïde échappant aux autres traitements.

Ce médicament a prouvé une efficacité précoce et soutenue chez une de nos patients atteinte de MSA réfractaire (observation n°3).

❖ Inhibiteur de l'interleukine 18 (IL-18 Binding Protein):

Des données récentes indiquent que l'IL-18 représente une cible intéressante dans la prise en charge de la MSA [171].

Les effets du ciblage thérapeutique de l'IL-18 dans la MSA ont récemment été examinés au cours d'une étude multicentrique, ouverte, à doses croissantes, utilisant une IL-18BP humaine recombinante, le tadekinig α [191]. Vingt-trois patients ayant une MSA résistante aux corticoïdes et/ou aux DMARDs, dont certains déjà traités par bDMARD, ont été inclus dans l'étude. Dix patients ont reçu une dose de 80 mg et 13 patients de 160 mg de tadekinig α , en sous-cutané trois fois par semaine. Après 3 semaines de traitement, les critères de réponse prédéfinis ont été atteints chez la moitié des patients de chaque groupe, avec une réduction d'au moins 50 % des valeurs initiales de CRP et une résolution de la fièvre. Parmi les patients ayant reçu la dose initiale de 80 et 160 mg de tadekinig α , respectivement 50 % et 58 % ont montré une réduction de 70 % ou une normalisation des valeurs de CRP, ou une normalisation de la ferritine ainsi qu'une diminution d'au moins 20 % du score articulaire à la semaine

12. À la semaine 3, la dose de 80 mg de tadekinig α était augmentée à 160 mg chez les patients non répondeurs. Le traitement par tadekinig α a permis de diminuer de manière significative l'éruption cutanée tout en assurant un rôle d'épargne cortisonique [171]. Par ailleurs, plusieurs biomarqueurs de l'activité de la maladie, incluant la ferritinémie, la neutrophilie, l'IL-6, les protéines S100A12, S100A8/9, et les transaminases, ont été nettement abaissés grâce à l'administration de tadekinig α [171]. Les réactions au site d'injection ont été l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé [171].

Tableau 17: Principales études évaluant l'efficacité de la biothérapie dans le traitement de la MSA [199]:

Author	Year	Country	Study design	Patients	Biologic drug used	Clinical Response
IL-1 blockade						
Lequerre et al. [191]	2008	France	Observational study	15	Anakinra	73.3%
Laskari et al. [197]	2011	Greece	Observational study	25	Anakinra	96%
Nordstrom et al. [196]	2012	Finland, Norway, Sweden	Randomised study	12	Anakinra	50%
Iliou et al. [190]	2012	Greece	Observational study	10	Anakinra	100%
Giampietro et al. [189]	2013	France	Observational study	28	Anakinra	85.7%
Gerfaud-Valentin et al. [95]	2014	France	Observational study	6	Anakinra	83.3%
Cavalli et al. [187]	2015	Italy	Observational study	16	Anakinra	100%
RossiSemeraro et al. [192]	2015	France	Observational study	35	Anakinra	88.6%
Ortiz-Sanjuán F et al. [194]	2015	Spain	Observational Study	41	Anakinra	46.3%
Dall'Ara et al. [188]	2016	Italy	Observational study	11	Anakinra	100%
Vitale et al. [193]	2016	Italy	Observational study	78	Anakinra	91.1%
Sfriso et al. [10]	2016	Italy	Observational study	35	Anakinra	94.3%
Colafrancesco et al. [198]	2017	Italy	Observational study	140	Anakinra	81.4%
TNF blockade						
Husni et al. [210]	2002	USA	Observational study	12	TNFi	58.3%
Fautrel et al. [214]	2005	France	Observational study	20	TNFi	85%
Sfriso et al. [10]	2016	Italy	Observational study	41	TNFi	46.3%
IL-6 blockade						
Puèchal et al. [205]	2011	France	Observational study	14	Tocilizumab	78.6%
Suematsu et al. [207]	2012	Japan	Observational study	12	Tocilizumab	91.66%
Elkayam et al. [209]	2013	Israel	Observational study	15	Tocilizumab	100%
Bannai et al. [202]	2014	Japan	Observational study	7	Tocilizumab	100%
Cipriani et al. [208]	2014	Italy	Observational study	11	Tocilizumab	100%
Ortiz-Sanjuán F et al. [194]	2014	Spain	Observational study	34	Tocilizumab	64.7%
Song et al. [204]	2016	Korea	Observational study	14	Tocilizumab	85.7%
Li et al. [203]	2017	China	Observational study	8	Tocilizumab	100%
IL-18 blockade						
Gabay et al. [215]	2018	France, Germany, Switzerland	Randomised study	23	Tadekinig alfa	47.8%

4) Autres traitements :

a. Les antalgiques simples :

Ils permettent uniquement le soulagement des symptômes sans aucune action sur l'évolutivité de la maladie mais ont toutefois leur intérêt en pratique quotidienne.

b. Les traitements locaux :

Il s'agit essentiellement des injections intra-articulaires de glucocorticoïdes et des synoviorthèses [21].

c. Les traitements chirurgicaux :

Lors des formes chroniques de la maladie, si l'évolution au niveau articulaire se fait sur le mode érosif, il est parfois nécessaire d'avoir recours au remplacement prothétique de l'articulation détruite [21].

5) Stratégie thérapeutique :

Comme nous l'avons déjà signalé, la maladie de Still de l'adulte est une pathologie trop peu fréquente pour que son traitement puisse être déterminé par des essais thérapeutiques contrôlés. Les stratégies thérapeutiques qui sont proposées sont donc empiriques.

Dans les dernières décennies ; l'ensemble des auteurs s'accorde pour proposer, à la phase initiale du traitement, après l'étape diagnostique de la MSA (durant laquelle des AINS seront prescrits), un traitement par corticoïdes. En cas d'échec de ce traitement, il sera remplacé par le méthotrexate [155].

En cas de nouvel échec thérapeutique ou d'échappement (MSA réfractaire), la discussion se porte alors sur l'instauration d'un traitement par Tocilizumab, Anakinra ou par un anti-TNF- α . Avec l'émergence de ces biothérapies, la place des immunoglobulines par voie intraveineuse ainsi que celle des traitements «

conventionnels » autres que le méthotrexate tendra à se réduire dans les années à venir.

Voici représentés ci-après, les principaux traitements utilisés dans la MSA ainsi que l'algorithme actuel de sa prise en charge (figure 19, tableau 18):

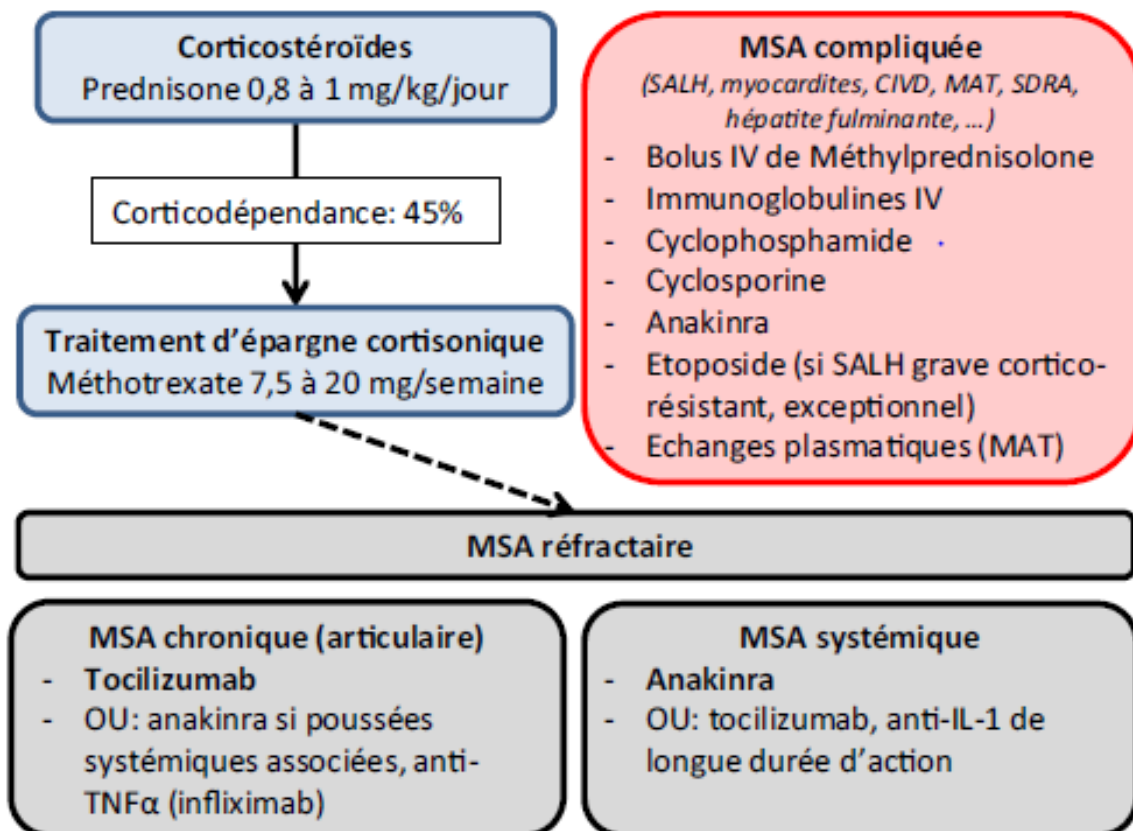


Fig. 20: Schéma thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte (MSA) [155].

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; IL : interleukine ; IV : voie intraveineuse ; MAT : microangiopathie thrombotique ; SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Tableau. 18: principaux traitements utilisés dans la maladie de still de l'adulte.

Traitement	Dose initiale	Modalités de prescription
AINS		
Indométacine	2-3 mg/kg/j en 2-3 prises p.o. (dose maximale : 150 mg/j)	Hors AMM avant 15 ans
Naproxène	20-30 mg/kg/j en 2 prises (dose maximale : 2400 mg/j)	Hors AMM pour les doses préconisées
Ibuprofène	30-40 mg/kg/j en 3-4 prises dose maximale : 2400 mg/j)	Hors AMM pour les doses préconisées
Diclofénac	3 mg/kg/j en 2 prises (dose maximale : 225 mg/j)	
Acide acétyl salicylique ^a	75-100 mg/kg/j (maximum 3 g/j) en 6 prises régulières taux de salicylémie max 150-200 µg/ml 2 h après la prise	
Corticoïdes systémiques (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone)	Doses variable selon la présentation clinique	AMM
Méthotrexate	Une fois par semaine : 10-15 mg/m ² (sans dépasser 25 mg/semaine)	AMM. p.o. le matin à jeûne ou sc
Thalidomide	3-5 mg/kg/j	Prescription hospitalière
Ciclosporine	2 à 3 mg/kg/j	Hors AMM
Etanercept	0,4 mg/kg sc × 2/semaine (sans dépasser 25 mg × 2/semaine) Ou 0,8 mg/kg sc × 1/semaine (sans dépasser 50 mg/semaine)	AMM pour l'enfant âgé de plus de 4 ans pour les formes polyarticulaires
Anakinra	2 mg/kg/j (maximum 100 mg) sc	Hors AMM
Tocilizumab	8 à 12 mg/kg/14 j iv	Hors AMM (étude en cours)
Canakinumab	4 mg/kg sc toutes les 4 semaines	Hors AMM (étude en cours)
Rinolcept		Non encore disponible en France

AMM : autorisation de mise sur le marché ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; p.o. : per os ; sc : voie sous-cutanée ; iv : voie intraveineuse.

CONCLUSION

La maladie de Still de l'adulte est donc une maladie relativement rare et extrêmement polymorphe, tant dans son expression clinique que dans son profil évolutif. Et; en l'absence de signes spécifiques, reste souvent un diagnostic d'élimination. La triade clinique: fièvre, arthralgies, rash cutané est très caractéristique de la maladie. Le dosage de ferritine glyquée est d'un apport intéressant pour le diagnostic.

Bien que son évolution soit imprévisible, le pronostic de la MSA est généralement favorable, malgré le risque de formes articulaires destructrices, d'atteinte hépatique sévère, de complications infectieuses induites par les traitements ou l'amylose.

L'étiopathogénie de la MSA reste à ce jour inconnue.

La complexité de sa prise en charge est liée d'une part à la difficulté de certifier le diagnostic et de ce fait à la nécessité d'éliminer une longue liste de diagnostics différentiels; parfois d'urgence, et d'autre part à son traitement qui reste imparfaitement codifié. Néanmoins; le traitement repose habituellement sur les AINS et les corticoïdes et, dans les formes résistantes; le méthotrexate constitue le traitement de deuxième ligne. Dans les formes réfractaires, la biothérapie et en particulier l'inhibiteur de l'IL-6 est une alternative intéressante.

RESUME

RESUME:

Titre : La maladie de Still de l'adulte à propos d'une série de 8 cas.

Auteur : EL JABRI ZINEB

Mots clés : Maladie de Still de l'adulte– maladie inflammatoire systémique–fièvre hectique–arthrite, arthralgie–Hyperferritinémie–Ferritine glycosylée

La maladie de Still de l'adulte est une entité rare mais non exceptionnelle, puisque représentant près de 5 % des fièvres au long cours (fièvres infectieuses et tumorales exclues).

Elle présente comme caractéristiques cliniques majeures; une fièvre hectique, des arthralgies ou arthrites, une éruption maculo–papuleuse fugace. Biologiquement: une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles, un syndrome inflammatoire et une hyperferritinémie.

La physiopathologie de la maladie de Still demeure en partie obscure, toutefois; les avancées récentes dans le domaine de l'immunologie permettent d'ouvrir des pistes explicatives, ce qui a permis notamment des applications dans le domaine thérapeutique.

Nous rapportons à partir de 8 observations de MSA, l'expérience du service de médecine interne de l'HMMI dans la prise en charge de cette affection.

MATERIELS ET METHODES:

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 7 ans, de 2011 à 2018.

Tous les patients répondant aux critères de Yamagushi ont été inclus.

RESULTATS :

8 dossiers ont été retenus, il s'agit de 5 femmes et 3 hommes d'âge moyen de 37,25 ans.

L'hyperferritinémie est retrouvée chez tous nos patients, la ferritine glycosylée était effondrée chez 6 patients. Cliniquement, la triade classique est retrouvée chez la majorité des cas. Sur le plan thérapeutique; la majorité des patients ont été mis sous corticoïdes associés ou non au méthotrexate. Un cas réfractaire a répondu de façon précoce à un traitement par Tocilizumab.

L'évolution était favorable chez 7 patients, tandis qu'un patient; avait présenté un syndrome hémophagocytaire aboutissant à son décès.

DISCUSSION :

Nous n'avons pas trouvé de différence clinico-biologique en comparaison avec la littérature. L'hyperferritinémie et la baisse de ferritine glycosylée sont d'un grand apport pour le diagnostic devant l'absence d'éléments pathognomoniques.

Nous n'avons pas relevé de complications majeures dans notre série sauf un cas de syndrome d'activation macrophagique.

ABSTRACT:

Title: Adult onset Still's disease about 8 cases.

Author: EL JABRI ZINEB

Keywords: Adult onset Still's disease–systemic inflammatory disease–hectic fever–arthritis, arthralgia–hyperferritinaemia, glycosylated ferritin.

Adult's Still disease is a rare but not exceptional entity, accounting for nearly 5% of long–term fever (infectious and tumor–excluded).

It presents as major clinical features; hectic fever, arthralgia or arthritis, a fleeting maculopapular rash.

Biologically: leukocytosis predominantly neutrophils, inflammatory syndrome and hyperferritinemia.

The pathophysiology of Still's disease remains partly obscure, however; recent advances in the field of immunology allow to open explanatory tracks, which has allowed applications in the therapeutic field.

We report from 8 observations of AOSD, the experience of the internal medicine department of the HMMI in the management of this disease.

MATERILES AND METHODS:

This is a retrospective study spanning a period of 7 years from 2011 to 2018. All patients meeting the Yamagushi criteria were included.

RESULTS:

8 files were selected, there are 5 women and 3 men of average age of 37.25 years.

Hyperferritinemia is found in all our patients, glycosylated ferritin was collapsed in 6 patients. Clinically, the classic triad is found in the majority of cases.

Therapeutically; the majority of patients were on corticosteroids with or without methotrexate. One refractory case responded early to treatment with Tocilizumab.

The evolution was favorable in 7 patients, while one patient; had a hemophagocytic syndrome resulting in death.

DISCUSSION:

We did not find a clinical–biological difference in comparison with the literature. The hyperferritinemia and the decrease of glycosylated ferritin are of a great contribution for the diagnosis in the absence of pathognomonic elements.

We did not find any major complications in our series except for one case of macrophage activation syndrome.

ملخص

العنوان: مرض ستيل عند البالغين حول سلسلة من 8 حالات.

من طرف: الجابري زينب

الكلمات المفتاحية: مرض ستيل، مرض التهابي نظامي، الحمى طويلة الأمد، التهاب المفاصل، ألم مفصلي، ارتفاع نسبة

الحديد المخزن في الدم، الحديد المخزن السكري.

يعد مرض "ستيل: Still" عند البالغين مرضا نادرا ولكنه ليس استثنائياً، حيث يمثل ما يقرب من 5% من الحمى طويلة

الأمد (يستثنى من ذلك الحمى المعدية والأورام).

ومن سماته السريرية الرئيسية: الحمى المحمومة، ألم مفصلي أو التهاب المفاصل، طفح جلدي متلاشي. بيولوجيا: ارتفاع

عدد الكريات البيضاء أغلبها متعددة النواة، متلازمة الالتهاب البيولوجي و ارتفاع نسبة الحديد المخزن في الدم.

وتبقى الفيزيولوجيا المرضية لمرض ستيل غامضة بشكل جزئي، غير أن التطورات الحديثة في مجال علم المناعة قد

تسمح بفتح مسارات توضيحية، وبالتالي إبراز تطبيقات جديدة في المجال العلاجي.

نحن نستخلص انطلاقاً من تقرير ثمان حالات لمرض ستيل، تجربة قسم الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي

اسماعيل بمكناس (HMMI) في تدبير و علاج هذا المرض.

المواد والأساليب:

- هذه دراسة استعادية تمتد على فترة 7 سنوات من 2011 إلى 2018.

- تم إشراك جميع المرضى الذين استوفوا معايير ياماغوشي Yamagushi.

النتائج:

تم اختيار 8 ملفات، مكونة من خمس نساء و ثلاثة رجال بمتوسط عمر 37.25 سنة.

تم العثور على ارتفاع نسبة الحديد المخزن في الدم لدى جميع المرضى، بينما سجل انخفاض في نسبة الحديد المخزن

السكري لدى 6 مرضى. سريريا: نجد الثلاثية الكلاسيكية في غالبية الحالات. علاجياً: غالبية المرضى كانوا على الستيرويدات

القشرية (corticoïdes) مع أو بدون الميثوتريكسيت. استجابت حالة واحدة بشكل مبرر للعلاج ب Tocilizumab.

كان تطور المرض إيجابياً لدى 7 مرضى ، أما بالنسبة لمريض واحد فلو حظ وجود متلازمة تفعيل البلعمة لديه مما أدى

إلى وفاته.

مناقشة:

لم نجد اختلافاً بيولوجياً أو سريرياً مقارنةً بتلك الموصوفة في المراجع. ويعد ارتفاع نسبة الحديد المخزن في الدم

وانخفاض في نسبة الحديد المخزن السكري مساهمة كبيرة لتشخيص المرض في ظل غياب العناصر المميزة له.

لم نسجل أي مضاعفات خطيرة لدى مرضى دراستنا باستثناء حالة واحدة من متلازمة تفعيل البلاعم.

BIBLIOGRAPHIE

[1] STILL G.F.

On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897, 47–49 Réimprimé dans *Arch Di Child* 1947, 16, 156–165.

[2] Bywaters EGL.

Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121–33.

[3] Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, Wolff SM.

Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine* 1973; 52: 431–44.

[4] Fabricant MS, Chandor SB, Friou GJ.

Still's Disease in adults. A cause of prolonged undiagnosed fever.

JAMA 1973; 225: 273–6.

[5] Pouchot J, Fautrel B.

Maladie de Still de l'adulte. In: Piette JC, Meyer O, Sibilia J, editors. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris: Flammarion Médecine–Sciences; 2006.

[6] FAUTREL, B.

Adult-onset Still disease.

Best Practice and Research Clinical Rhumatology, 2008; 22(5): p. 773–792.

[7] M. Gerfaud–Valentin, Y. Jamilloux, J. Iwaz, P. Sève.

Adult-onset Still's disease, *Autoimmun. Rev.* 13 (2014) 708–722.

[8] Gerfaud–Valentin M, Maucort–Boulch D, Hot A et al.

Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2014; 93(2): 91–99.

[9] M. Colina, W. Zucchini, G. Ciancio, C. Orzincolo, F. Trotta, M. Govoni.

The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients, *Semin.*

Arthritis Rheum. 41 (2011) 279–285.

[10] Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, et al.

Adult's Still disease: multicenter survey of Japanese patients.

J Rheumatol 1990; 17: 1058–63.

[11] WALKAIK, OHTA, TAMAKOSHI A.

Estimated prevalence and incidence of Adult Still's disease.

J Epidemiol, 1997; 7, 4: 221–225.

[12] Kahn MF.

Adult Still's disease. Still many issues unresolved.

J Rheumatol 1996; 23: 2015–6.

[13] Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al.

Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.

Medicine 1991; 70: 118–36.

[14] J.B.ARLET, D.BOUTIN–LE THI HUONG, J.POUCHOT, J.C.PETITE.

Current concepts on the pathogenesis of adult-onset Still's disease.

La revue de Médecine interne 26 (2005), 549–556.

[15] Pouchot J, Kahn MF, Vinceneux Ph.

Maladie de Still de l'adulte. In: MF Kahn, AP Peltier, O Meyer, JC Piette. Maladies et syndromes systémiques, 1 vol., 4ème édition 2000, Edition

Flammarion Médecine/Sciences, 449–68.

[16] WOUTERS JMGW, VAN DER VEEN J, VAN DE PUTTE LBA, De ROOIJ DJRAM.

Adult onset Still's disease and viral infections.

Ann Rheum Dis 1988; 47: 764–7.

[17] HEARTH M, THOMPSON JM, RALPH ED.

Adult-onset Still's disease. Can Med Assoc J 1979; 120: 1507–10.

[18] NEWKIRK MM, LEMMO A, COMMERFORD K, ESDAILE JM, BRANDWEIN S.

Aberrant cellular localization of rubeolla viral genome in patients with adult Still's disease. A pilot study. *Autoimmunity* 1993; 16: 39–43.

[19] SAMPALIS JS, MEDSGER JR. TA, FRIES JF, YEADON C, SENEAL JL, MYHAL D, ET AL.

Risk factors for adult's Still disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 2049–54.

[20] 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 Dis* 1995; 54: 587–90.

[21] POUCHOT, J. and B. FAUTREL,

Traité des maladies et syndromes systémiques. 5ème ed. 2008,

Flammarion Médecine–Science : Paris. p. 1249–1263.

[22] VALTONEN JMO, KOSUNEN TU, KARJALAIENEN J, VALTONEN M, LEIRISALO–Rep M, VALTONEN VV.

Serological findings in patients with acute syndromes fulfilling the proposed criteria of adult onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 342–5.

[23] DAIBATA M, TAGUCHI H.

Human herpes virus 6 and adult-onset Still's disease. *Am J Med* 2002; 113: 532.

[24] SRIDHARAN S, MOSSAD S, HOFFMAN G.

Hepatitis A infection mimicking adult onset Still's disease.

J Rheumatol 2000; 27: 1792–5.

[25] POUCHOT J, OUAKIL H, DEBIN ML, VINCENEUX P.

Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993; 341: 1280–1.

[26] LONGO G, LUPPI M, BERTESI M, FERRARA L, TORELLI G, EMILIA G.

Still's disease, severe thrombocytopenia, and acute hepatitis associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 994–5.

[27] BELLEARI E, CUTOLO M, ACCARDO S.

Adult onset Still's disease associated to Toxoplasma Gondii infection.

Clin Rheumatol 1991; 10: 326–7.

[28] Liozon E, Ly KH, Vidal–Cathala E, Fauchais A–L.

Adult–onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review. Rev Med Interne 2014;35:60–4.

[29] Michot JM, Hié M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch–Queyrat C, et al.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Rev Med Interne 2013; 34: 85–93.

[30] Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al.

High serum level of macrophage–colony stimulating factor (M–CSF) in adult–onset Still's disease. Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 477–8.

[31] Jung SY, Park YB, Ha YJ, Lee KH, Lee SK.

Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult–onset Still's disease. J Rheumatol 2010; 37: 1029–34.

[32] Zou YQ, Lu LJ, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, et al.

The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult–onset Still's disease. Clin Biochem 2008; 41:519–24.

[33] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY.

Association of intercellular adhesion molecule–1 with clinical manifestations and interleukin–18 in patients with active, untreated adult–onset Still's disease. Arthritis Rheum 2005; 53: 320–7.

[34] Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Girard–Madoux MH, Mausservey C, et al.

Reactive hemophagocytic syndrome in adult–onset Still disease: clinical features and long–term outcome: a case–control study of 8 patients. Medicine (Baltimore) 2010;89:37–46.

[35] Lee SJ, Cho YN, Kim TJ, Park SC, Park DJ, Jin HM, et al.

Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2868-77.

[36] Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E, Brooimans R, Kuis W.

Reduced perforin expression in systemic juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:375-9.

[37] Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ.

Bone marrow findings in patients with adult Still's disease.

Scand J Rheumatol 2003; 32: 119-21.

[38] Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:156-8.

[39] Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B.

T(H)17 lymphocytes: induction, phenotype, functions, and implications in human disease and therapy. *Rev Med Interne* 2011; 32:292-301.

[40] Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Giannarakis I, Choulaki C, Fountoulakis N, Siafakas NM, et al.

Adult onset Still's Disease: a case report with a rare clinical manifestation and pathophysiological correlations. *Case Rep Med* 2013; 2013:981232, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/981232> [Epub 2013 Jan 17].

[41] Jamilloux Y, Sève P, Henry T.

Inflammasomes in human diseases. *Rev Med Interne* 2014; 35:730-41.

[42] Chen DY, Lin CC, Chen YM, Lan JL, Hung WT, Chen HH, et al.

Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R39.

[43] Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N.

Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2010; 37:2369-76.

[44] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004; 31:2189-98.

[45] Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J.

Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201:1479-86.

[46] Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, 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; 67:302-8.

[47] Carroll HP, Paunovic V, Gadina M.

Signalling, inflammation and arthritis: crossed signals: the role of interleukin-15 and -18 in autoimmunity. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1269-77.

[48] FUJII T, NOJIMA T, YASUAKA H, SATOH S, NAKAMURA K, KUWANAM, ET AL.

Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease.

Rheumatol 2001; 40: 1398-404.

[49] Rooney T, Murphy E, Benito M, Roux-Lombard P, FitzGerald O, Dayer J-M, et al.

Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1393-8.

[50] Conigliaro P, Priori R, Bombardieri M, Alessandri C, Barone F, Pitzalis C, et al.

Lymph node IL-18 expression in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 442-3.

[51] Priori R, Barone F, Alessandri C, Colafrancesco S, McInnes IB, Pitzalis C, et al.

Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 776-80.

[52] Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N.

Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1716-7.

[53] Esdaile JM, Tannenbaum H, Lough J, Hawkins D.

Hepatic abnormalities in adult onset Still's disease.

J Rheumatol 1979; 6: 673-9.

[54] Hoshino T, Ohta A, Yang D et al.

Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor- α , levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 396-8.

[55] Choi JH, Suh CH, Lee YM et al.

Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.

J Rheumatol 2003; 30: 2422-7.

[56] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC.

Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1300-6.

[57] Chen DY, Chen YM, Lan JL, Lin CC, Chen HH, Hsieh CW.

Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2305-12.

[58] Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL.

The associations of circulating CD4 + CD25 high regulatory T cells and TGF- β with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect Tissue Res* 2010; 51: 370-7.

[59] YAMAGUCHI M, MATSUKAWA Y, TAKAHASHIN.

Succesful methotrexate therapy for adult Still's disease with marked thrombocytopenia. Clin Rheumatol, 1999; abstract.

[60] PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

Maladie de Still de l'adulte et de la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évoluées jusqu'à l'âge adulte. PNDs 2017.

[61] Jacques POUCHOT, PHILIPPE VINCENEUX.

Manifestations cliniques et biologiques de la maladie de Still de l'adulte. Dossier médical interne.2004, Masson, Paris. Presse Med 2004; 33: 1012–8.

[62] Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagyoshi T, Hiida M.

Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1139–46.

[63] MASSON C, LE BOET X, LIOTE F et AL.

La maladie de Still de l'adulte: Manifestations et complications dans soixante-cinq cas en France. Rev Rhum; Mal ostéoartic, 1995; 62: 805–814.

[64] TERKELTAUB R, ESDAILE JM, DECARY F, MARTH M, LISTER J, LAPOINTE N, AND COOPERATING CENTERS.

HLA-Bw 35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1469–72.

[65] Stéphane Mitrovic, Bruno Fautrel.

Still ou Pseudo-Still : difficultés et pièges du diagnostic de maladie de Still de l'adulte. Revue du rhumatisme monographies xxx (2018) xxx-xxx.

[66] S. Kadavath, P. Efthimiou.

Adult-onset Still's disease–pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options, *Ann. Med.* 47 (2015) 6–14.

[67] Y. Cagatay, A. Gul, A. Cagatay, S. Kamali, A. Karadeniz, M. Inanc, et al. Adult onset Still's disease, *Int. J. Clin. Pract.* 63 (2009) 1050–1055.

[68] Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J.

Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 39–57.

[69] Medsger Jr TA, Christy WC.

Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 232–42.

[70] Pouchot J, Fautrel B.

Maladie de Still de l'adulte. In: Guillevin L, Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Les maladies systémiques. 5rd édition.* Paris: Flammarion Medecine–Sciences, in press, 2007.

[71] COFFERNILS M, SOUPART A, PRADIER A et al.

Hyperferritinemia in adult onset Still' s disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol*, 1992; 19: 1425–1427.

[72] Wouters JMGW, Van Rijswijk MH, van de Putte LBA.

Adult onset Still's disease in the elderly: a report of two cases.

J Rheumatol 1985; 12: 791–3.

[73] Medsger Jr. TA, Christy WC.

Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976 ; 19 : 232–4.

[74] CABANE J, MICHONA, ZIZA JM et aL

Comparaison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still' s disease, both followed up for more than 10 years.

Ann Rheum Dis, 1990 ; 49: 283–285.

[75] CUSH J, MEDSGER T, CHRISTY W et al.

Adult onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*, 1987; 30: 186-194.

[76] MASSON C, LE BOËT X, LIOTE F et al.

La maladie de Still de l'adulte. II .Traitement, évolution, facteurs pronostiques. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1995 ; 62 : 815-824.

[77] B.FAUTREL.

Maladie de Still de l'adulte. EMC; 14-224-A-10.

[78] Noyon G, Blanc D, Kienzler JL, Laurent R, Estavoyer JM, Dupont JL. Manifestations cutanées de la maladie de Still de l'adulte. *Ann Dermatol Venerol* 1983; 110: 107-11.

[79] Wouters JMGW, van de Putte LBA.

Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986; 235: 1055-65.

[80] Van de Putte LBA, Wouters JMGW.

Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 1991; 5: 263-75.

[81] Elezoglou AV, Giamarellos-Bourboulis E, Katsilambros N, Sfikakis PP. Cutaneous vasculitis associated with mixed cryoglobulinemia in adult Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 405-6.

[82] Cush JJ, Medsger JTA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA.

Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-94.

[83] Braidy JF, Poulson JM.

Diaphragmatic weakness and myositis associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Can Med Assoc J* 1984; 130: 47-9.

[84] Schwarzberg C, Le Goff P, Le Menn G.

Atteinte musculaire dans la maladie de Still de l'adulte: à propos de cinq nouvelles observations. *Sem Hop Paris* 1982; 58: 2408–12.

[85] Kaufman LD, Sibony PA, Anand AK, Gruber BL.

Superior oblique tenosynovitis (Brown's syndrome) as a manifestation of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1987; 14: 625–7.

[86] Moreno-Alvarez MJ, Citera G, Maldonado-Cocco JA, Taratuto AL.

Adult Still's disease and inflammatory myositis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 659–61.

[87] Samuels AJ, Berney SN, Tourtellotte CD, Artymyshyn R.

Coexistence of adult onset Still's disease and polymyositis with rhabdomyolysis successfully treated with methotrexate and corticosteroids.

J Rheumatol 1989; 16: 685–7.

[88] Kojima M, Nakamura S, Miyawaki S, Yashiro K, Oyama T, Itoh H. Lymph node lesion in adult-onset Still's disease resembling peripheral T-cell lymphoma: a report of three cases. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 197–202.

[89] Valente RM, Banks PM, Conn DL.

Characterization of lymph node histology in adult onset Still's disease.

J Rheumatol 1989; 16: 349–54.

[90] Quaini F, Manganelli P, Pileri Set al.

Immunohistological characterization of lymph node in two cases of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1418–23.

[91] Koeller M, Kiener H, Simonitsch I *et al.*

Destructive lymphadenopathy and T-lymphocyte activation in adult-onset Still's disease. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 984–8.

[92] Hoshino T, Ohta A, Nakao M et al.

TCR gd + T cells in peripheral blood of patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 124–9.

[93] Kawasaki T, Miyashita H, Hirohata S, Tanaka F, Haskimoto T.

T cell lymphoma masquerading as adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 410–11.

[94] Trotta F, Dovigo L, Scapoli G, Cavazzini L, Castoldi G.

Immunoblastic malignant lymphoma in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 1788–92.

[95] Lyberatos C.

Two more cases of Still's disease and Kikuchi's. *J Rheumatol* 1990; 17: 568–9.

[96] Ohta A, Matsumoto Y, Ohta T, Kaneoka H, Yamaguchi M.

Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): report of 3 cases. *J Rheumatol* 1988; 15: 981–3.

[97] S.VIGNES; B.WECHSLER, JC PIETTE.

La maladie de Still. *Rev Med Interne* 1997; 18: 626–637. Elsevier, Paris.

[98] Andres E, Kurtz JE, Perrin AE et al.

Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.

Hepatogastroenterology 2003; 50: 192–5.

[99] Brückle W, Eisenhut C, Goebel FD. Cerebral involvement in adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 276–9.

[100] Larson EB.

Adult Still's disease. Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients. *Medicine* 1984; 63: 82–91.

[101] Hosaka S, Takashina N, Ishikawa A, Kondo H, Kashiwazaki S.

Adult Still's disease with myocarditis and peritonitis. *Intern Med* 1992; 31: 812–15.

[102] DOMINGUEZ S, GRANGE JD, AMIOT X et al.

La Maladie de Still révélée par une atteinte digestive. *Gastro Enterol Clin Biol*, 1995; 19: 1059–106 1.

[103] G. Mehrpoor, M.B. Owlia, H. Soleimani, J. Ayatollahi.

Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature, *Mod. Rheumatol.* 18 (2008) 480–485.

[104] Dupuy O, Benefice S, Martin Y, Michel P, Flechaire A.

Insuffisance hépato-cellulaire et douleurs abdominales pseudo-chirurgicales au cours d'une maladie de Still de l'adulte. *Rev Méd Interne* 1993;14: 355–6.

[105] ALGAYRE JP, DALY JP, OPPEB B et al

Manifestations hépatiques au cours de la maladie de Still. *Ann Méd Interne*, 1998 ; 139 :475–481.

[106] H. Sato, I. Yokoe, S. Nishio, T. Onishi, T. Takao, Y. Kobayashi, et al.

A case of adult onset Still's disease complicated with cryptogenic organizing pneumonia, *Intern. Med.* 50 (2011) 247–251.

[107] M. Gerfaud-Valentin, V. Cottin, Y. Jamilloux, A. Hot, A. Gaillard-Coadon, I. Durieu, et al.

Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease: a STROBE-compliant case series and literature review, *Medicine (Baltim.)* 95 (2016) e4258.

[108] M. Campos, E. Schiopu.

Pulmonary arterial hypertension in adult-onset Still's disease: rapid response to anakinra, *Case Rep. Rheumatol.* 2012 (2012) 537613.

[109] E. Mubashir, M.M. Ahmed, S. Hayat, M. Heldmann, S.M. Berney. Pulmonary hypertension in a patient with adult-onset Stills disease, Clin. Rheumatol. 26 (2007) 1359-1361.

[110] Troum OM, Mohler JG, Koss MN, Quismorio FP.

Pulmonary abnormalities in adult-onset Still's disease [Abstract].

Arthritis Rheum 1985; 28: 57.

[111] Cantor JP, Pitcher WD, Hurd E.

Severe restrictive pulmonary defect in a patient with adult-onset Still's disease. Chest 1987; 92: 939-60.

[112] Pedersen JE.

ARDS associated with adult Still's disease.

Intensive Care Med 1991; 17: 372-8.

[113] DROUOT M, HACHULLA E, HOUVENAGEL et al.

Complications cardiaques de la maladie de Still de l'adulte: de la péricardite à la tamponnade. Rev Méd Interne, 1994; 15: 740-743.

[114] ZENAGUID, DE CONINCK JP et al.

Atypical présentation of adult Still's disease mimicking acute bacterial endocarditis. Eur Heart J, 1995; 16: 1448-1450.

[115] BOURGEOIS P.

La maladie de Still, une maladie systémique.

Rev Méd Interne, 1996; 17:373-374.

[116] LEVEL C, MOREL D, LE GUEN E et al.

Glomérulonéphrite mésangiocapillaire d'évolution fatale au cours d'une maladie de Still. Rev Méd Interne, 1994; 15:775-778.

[117] WOUTERS JM, FROELING PG, VAN DE PUTTE LBA.

Adult onset Still's disease complicated by hypercalcemia: possible relationship with rapidly destructive polyarthritis. *Ann Rheum Dis*, 1985; 44: 345–348.

[118] BLOCKMANS D, KNOCKAERT D, BOBBAERS H.

Still's disease can cause neutrophilic meningitis.

American Academy of Neurology, 2000; 54, 5: 1203–1205.

[119] KURABAYASHI, KUBOTA K, TAMURA K et al.

Cerebral haemorrhage complicating adult onset Still's disease: a report case.

J Int Med Res, 1996; 24: 492–494.

[120] DESAI S, ALLEN E, DEODHAR A.

Miller Fischer Syndrome in adult onset Still's disease: case report and review of the literature of others neurological manifestations.

Rheumatology, 41, 2, 216–222.

[121] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasaukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi S, et al.

Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.

J Rheumatol 1992;19:423–30.

[122] 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.

[123] PONGE T, BLAIVE CERVI S, ALLIAVRE C et al.

Leucopénie et thrombopénie lors d'une maladie de Still.

Press Méd, 1992; 22: 8.

[124] SCOPELITIS E, PEREZ M, BIUNDO J.

Leukopenia in Still's disease. *JAMA*, 1984; 252: 2450–2452.

[125] S. Colafrancesco, R. Priori, G. Valesini.

Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implications of current and emerging markers in overcoming the diagnostic challenge, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 11 (2015) 749–761.

[126] IGLISIAS, JOSE MD, SATHIRAJU et al.

Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease: clinical response with high dose respulse methylprednisolone therapy. *CHEST*, june 1999; 115, 6: 1738–1740.

[127] Aellen P, Raccaud O, Waldburger M, Chamot AM, Gerster JC.

Maladie de Still de l'adulte avec coagulation intravasculaire dissrminre. *Schweiz Rundschau Med* 1991; 80: 376–8.

[128] EFTHIMIOU, P., P.K. PAIK, AND L. BIELORY,

Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006; 65: p. 564–572.

[129] PEREZ C, ARTOLA V.

Adult still's disease associated with mycoplasma pneumonia infection. *Clin Inf Dis*, 2001; 32, 6: 105–106.

[130] S.S. Ahn, B.W. Yoo, S.M. Jung, S.W. Lee, Y.B. Park, J.J. Song.

Application of the 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome in patients with adult-onset still disease, *J. Rheumatol.* 44 (2017) 996–1003.

[131] VIGNES S, LE MOËL G, FAUTREL B et al.

Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2000; 59 :347–350.

[132] FAUTREL B, LE MOEL G, SAINT MARCOUX B et al.

Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 2001; 28: 322–329.

[133] T. Zeng, Y.Q. Zou, M.F. Wu, C.D. Yang.

Clinical features and prognosis of adult onset still's disease: 61 cases from China, *J. Rheumatol*. 36 (2009) 1026–1031.

[134] ANDRES E, LOCATELLI F, PFLUMIO F et al.

Liver biopsy is not useful in the diagnoses of adult Still's disease. *Q J Med*. 2001; 94, 10:568–569.

[135] Dohin–Caplanne S, Dugay J, Prophette B, Fabiani–Baetz B, Bour B, Blanchi A.

Atteinte hépatique et anémie hémolytique révélant une maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne* 1997; 18: 339–40.

[136] F. Minoia, S. Davì, A. Horne, F. Bovis, E. Demirkaya, J. Akikusa, et al. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis, *J. Rheumatol*. 42 (2015) 994–1001.

[137] Staub HL, Souza F, Chan EK, von Muhlen CA.

Anti–Golgi antibodies in adult Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 275–6.

[138] Liao T–L, Chen Y–M, Hsieh C–W, et al.

Upregulation of circulating microRNA–134 in adult–onset Still's disease and its use as potential biomarker. *Sci Rep* 2017;7:4214.

[139] Mitrovic S, Fautrel B.

New markers for adult–onset Still's disease. *Joint BoneSpine* 2018;85:285–93.

[140] Boki KA, Tsirantonaki MJ, Markakis K, Moutsopoulos HM.

Thrombotic thrombocytopenic purpura in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 385–7.

[141] Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, et al.

Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47:578–85.

[142] Ohta A, Yamaguchi M.

A case of cytomegalovirus demonstrating the need for a protocol of infection screening when classifying adult Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 757–8.

[143] BLIDI M, GATFOSSE M, BARJONET G.

Maladie de still de l'adulte associée à une infection aiguë par le parvovirus B19 survenant en cours d'une grossesse. *Ann Méd Interne*, 1996 ; 147 : 518–519.

[144] LE LOËT X, DARAGON A, DUVAL et al. Adult onset Still's disease and pregnancy.

J Rheumatol, 1993; 20:1158–1161.

[145] SCHIFFER T, LEWINSKA UH. Adult onset still's disease associated with Epstein–

Barr virus infection in a 66 years old woman. *Scand J Rheumatol*, 1998; 27: 458–460.

[146] STOICA G, COHEN R, ROSSOF L.

Adult Still's disease and respiratory failure in a 74 year old woman.

Postgrad Med J, 2002; 78: 916, abstract.

[147] WOUTERS JMGW, REEKERS P, VAN DE PUTTE LBA.

Adult onset Still's disease. Disease course and HLA associations.

Arthritis Rheum 1986; 29: 415–8.

[148] Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL et al.

Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease.

Arthritis Rheum 1982; 25: 647–54.

[149] De Miguel E, Cuesta M, Martin–Mola E, Gijon–Banos J.

Adult Still's disease and Pregnancy. *J Rheumatol* 1992; 19: 498.

[150] Katz WE, Starz TW, Winkelstein A. Recurrence of adult Still's disease after pregnancy. *J Rheumatol* 1990; 17: 373–4.

[151] Healey LA, Wilkens RF.

Tarsal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease.

Arthritis Rheum 1982; 25: 1254–6.

[152] Garcia-Morteo O, Gusic SE, Somma LF, Maldonado-Cocco JA.

Tarsal ankylosis in juvenile and adult onset rheumatoid arthritis.

J Rheumatol 1988; 15: 298–300.

[153] De Mulder PHM, Van de Putte LBA.

Adult-onset Still's disease: destructive distal interphalangeal arthritis associated with transient capsular calcification.

Ann Rheum Dis 1982; 41: 544–6.

[154] J. POUCHOT, PHILIPPE VINCENEUX.

Diagnostic; évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. 2004, Masson, Paris. Dossier Médecine interne.

Presse Med 2004, 33: 1019–25.

[155] M. Gerfaud-Valentin, P. Sève, A. Hot, C. Broussolle, Y. Jamilloux.

Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 319–327.

[156] Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine* 2013; 61: 345–8.

[157] Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, Kaneda H, Wada H, Wada T, et al.

Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1645–53.

[158] Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, et al.

Clinical manifestations of adult-onset still's disease presenting with erosive arthritis: association with low levels of ferritin and IL-18. *Arthritis Care Res* 2013, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22194> [Epub ahead of print].

[159] Canna SW.

Editorial: interferon- gamma: friend or foe in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1072-6.

[160] Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V, Narvaez J, Rubio Romero E, OlivéA, 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.

[161] Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger Jr TA et al.

A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease.

Am J Med 1995; 98: 384-8.

[162] JEAN-BENOIT ARLET, JACQUES POUCHOT.

La maladie de Still de l'adulte, *mt*, vol. 13, n°2, mars-avril 2007.p: 85-87.

[163] SUGIURA T, KAWAGUCHIY, HARIGAI M, TERAJIMA-ICHIDA H, KATAMURAY, FURUYA T, ET AL.

Association between adult-onset Still's disease and interleukine-18 gene polymorphism. *Genes Immun* 2002; 3: 394-9.

[164] GRASCAN A, LE MAITRE F, POUCHOT J et al.

Adult onset still's disease after hepatitis A and B vaccination.

Rev Méd Interne, 1998 ; 19, 2 : 134-136.

[165] TIAB M, MECHIRAUD F, HAMIDOU M et al.

Syndromes hémophagocytaires. Une série de 23 observations. Ann Méd Interne, 1996; 147: 138–144. Rheumatol, 1993, 11,451–456.

[166] KRAETSCH HG, ANTONI C, KALDEN JR et al.

Succesfull treatment of a small cohort of patients with adult onset still's disease with infliximab. Firsty experience.

Ann Rheum Dis, 2001; 60: 1155–1157.

[167] KCHIR M, ABID F, HAJRIR et al Amylose au cours de la maladie de Still de l'adulte. Intérêt du traitement par cyclophosphamide. Ann Méd Interne, 1998; 149, 8: 527–529.

[168] SIJPKENS Y, WESTENDORP R, HAZES J ;

Still's disease associated with Yersinia enterocolitica infection. Neth J Med, 1996; 48: A53–A54.

[169] PERMAL S, WECHSLER B, CABANE J et al.

Traitement de la maladie de Still de l'adulte par immunoglobulines intraveineuses. Rev Méd Interne, 1995 ; 16 : 250–254.

[170] SUZUKI J, NAWATA M, KOIKE M et al

Two cases of reactive hemophagocytic syndrome: a patient with adult onset Still' s 1 disease and a patient herpes zoster and autoimmune abnormalities. Med Rheumatol, 2001; 11: 336–339.

[171] Charlotte Girard–Guyonvarc'h, Cem Gabay*.

Les biothérapies dans la prise en charge de la maladie de Still del'adulte . Revue du rhumatisme xxx (2018) xxx–xxx.

Service de rhumatologie, département des spécialises de médecine interne, hôpital universitaire de Genève, 26, avenue de Beau–Séjour, 1211 Genève 14, Suisse*.

Accepté le 28 mars 2018.

[172] 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(8): 2530–35.

[173] X.-D. Kong, D. Xu, W. Zhang, Y. Zhao, X. Zeng, F. Zhang.

Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases, *Clin. Rheumatol.* 29 (2010) 1015–1019.

[174] M. Govoni, A. Bortoluzzi, D. Rossi, V. Modena.

How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice, *Autoimmun. Re.* 16 (2017) 1016–1023.

[175] Koizumi R, Tsukada Y, Ideura H, Ueki K, Maezawa A, Nojima Y. Treatment of adult Still's disease with dexamethasone, an alternative to prednisolone. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 396–8.

[176] REDA.MOUNIR.

Maadie de Still de l'adulte: Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutives; à propos d'une série de 19 cas. 2011, thèse N°: 153, FMPR.

[177] Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.

J Rheumatol 1992; 19: 431–5.

[178] Fujii T, Akizuki M, Kameda H et al.

Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease – retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 144–8.

[179] 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: 373–8.

[180] P. Cipriani, P. Ruscitti, F. Carubbi, V. Liakouli, R. Giacomelli. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease, *Expert Rev.*

Clin. Immunol. 10 (2014) 1519–1530.

[181] P. Cipriani, P. Ruscitti, F. Carubbi, V. Liakouli, R. Giacomelli. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms, *Clin.*

Therapeut. 36 (2014) 427–435.

[182] Kenouch S, Fessi H, Méry JP, Belmatoug N, Kahn MF.

Toxicité de faibles doses de méthotrexate en cas de syndrome néphrotique. *Presse Med* 1992; 21: 439–40.

[183] S. Castañeda, R. Blanco, M.A. González–Gay.

Adult–onset Still's disease: advances in the treatment, *Best Pract. Res.*

Clin. Rheumatol. 30 (2016) 222–238.

[184] Junge G, Mason J, Feist E.

Adult onset Still's disease–The evidence that anti–interleukin–1 treatment is effective and well–tolerated (a comprehensive literature review).

Semin Arthritis Rheum 2017; 47: 295–302.

[185] Nordstrom D, Knight A, Luukkainen R, et al.

Beneficial effect of interleukin1 inhibition with anakinra in adult–onset Still's disease.

An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012; 39: 2008–11.

[186] De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al.

Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.

N Engl J Med 2012;367:2385–95.

[187] Puechal X, DeBandt M, Berthelot JM, Breban M, Dubost JJ, Fain O, et al.

Tocilizumab in refractory adult Still's disease.

Arthritis Care Res 2011; 63:155–9.

[188] E. Bannai, H. Yamashita, S. Kaneko, Y. Ueda, T. Ozaki, H. Tsuchiya, et al.

Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease, *Mod. Rheumatol.* 26 (2016) 297–301.

[189] T. Li, L. Gu, X. Wang, L. Guo, H. Shi, C. Yang, S. Chen.

A pilot study on tocilizumab for treating refractory adult-onset Still's disease, *Sci. Rep.* 7 (2017) 13477.

[190] S.T. Song, J.J. Kim, S. Lee, H.A. Kim, E.Y. Lee, K.C. Shin, et al.

Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective study of 22 cases, *Clin. Exp. Rheumatol.* 34 (2016) S64–S71.

[191] 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: 840–7.

[192] Camillo Ribi.

Maladie de Still de l'adulte. Service d'immunologie et allergologie. Département de médecine interne. *Rev Med Suisse* 2008; 4: 1039–44

[193] J.Pouchot.

Maladie de Still de l'adulte. Elsevier Masson SAS (2013), vol 8; n°1.

[194] Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1050–5.

[195] Chen PD, Yu SL, Chen S, Weng XH. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol* 2012;31:175–81.

[196] Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 279-85.

[197] Pay S, Türkc, apar N, Kalyoncu M, Sims, ek I, Beyan E, Ertenli I, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:639-44.

[198] Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D.

Adult Still's disease. *Am J Med* 1980; 68: 825-30.

[199] Roberto Giacomelli, Piero Ruscitti, Yehuda Shoenfeld.

A comprehensive review on adult onset Still's disease

Journal of Autoimmunity 93 (2018) 24-36.

[200] K. Laskari, A.G. Tzioufas, H.M. Moutsopoulos.

Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study, *Arthritis Res. Ther.* 13 (2011) R91.

[201] 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; 28:849-57.